

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1964 - N° 51

TITRE DE LA THÈSE

**LE CANCER CUTANÉ SUR ARSENICISME
CHRONIQUE PROFESSIONNEL
CHEZ LES VITICULTEURS DU BEAUJOLAIS.**

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 17 Avril 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lise CASTEL

(Externe des Hôpitaux de Lyon)

née le 4 Mai 1937

à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554209_0023

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1964 - N°

TITRE DE LA THÈSE

**LE CANCER CUTANÉ SUR ARSENICISME
CHRONIQUE PROFESSIONNEL
CHEZ LES VITICULTEURS DU BEAUJOLAIS.**

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 17 Avril 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lise CASTEL

(Externe des Hôpitaux de Lyon)

née le 4 Mai 1937

à LYON

- P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E -

DOYENS HONORAIRES :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut
M. H. HERMANN : Correspondant de l'Institut

DOYEN :

M. J.F. CIER

ASSESSEURS : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET. GUIART. PATEL. LEPINE. TRILLAT. MOURIQUAND.
MAZEL. GARIN GATE. MARTIN. GABRIELLE. SANTY. DUCLOS.
GUILLEMINET. HERMANN. ROCHET.

P R O F E S S E U R S

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (Détaché à BEYROUT)	Physique Biologique
DECHAUME	Cl. Neuro-Psychiatrique et d'Hyg ^{mentale}
CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Cl. et Prophylaxie Cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie Biologique et Médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
REVOL	Pharmacie Galénique
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHLER	Hyg. et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Cl. O.R.L. et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
THIERS	Cl. de Dermatol. Syphilig. Allergol.
BRUN	Clinique de Pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Cl. Traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie

MM. PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respirat.
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des Maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiol. et pathologie Obstétricale
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Cl. de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Cl. de chirurgie et d'Orthopéd. Infant.
DORCHE	Matière médicale et législ. Pharmaceut.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérap. chirurg. et chirurg. Opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X.....	Cl. Méd. et Infant. et d'hyg. du 1er âge
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physiq. Nucléaire appliquée à la Médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-Chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie
LACROIX	Hyg. et Cl. des Mal. des pays chauds
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-Chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie

MM. PINET	Electro-Radiologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
TOLOT	Médecine du travail
DESPIERRE	Médecine générale
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-Radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies Infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE J.P.	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electrorad. Diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie
BETTE	Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologique médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
GUILLEMIN	Chirurgie générale
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
PLAUCHU	Médecine générale
PONT	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
BONAMOUR	Ophtalmologie

MM. COLIN	Médecine légale
COLOMB	Dermatologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUPIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Médecine générale
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
DUMAS	Stomatologie
FRIES	Médecine générale
GARMIER	Obstétrique
LAMBERT	Médecine générale
MICHOULIER	Chirurgie générale
NOEL	Médecine générale
ROBERT	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS de la THESE :

MM. THIERS
COLOMB
TOLOT
LARBRE

CE TRAVAIL EST DEDIE

A TOUS CEUX QUI M'ONT APPRIS QUELQUE CHOSE,

EN PARTICULIER

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS,

pour leur simplicité et leur droiture

A MES PARENTS,

que tout ce que j'ai mis de moi-même dans
ce travail leur soit un signe, si faible
soit-il, de ma profonde reconnaissance, de
mon admiration et de mon affection.

Puissè-je leur rendre en joie ce
qu'ils ont accepté pour moi.

A MA TANTE,

La joie de notre famille.

A MON FRERE, A MA SOEUR et AUX LEURS,

Avec mon affection.

A MON FIANCE,

A MA FUTURE BELLE-FAMILLE

A MES AMIS,

Lina PADIS,

Mireille et Jacques LICHÈRE.

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM Marcel,

Nous avons eu, au cours de deux semestres d'externat, l'exemple quotidien d'un maître à la fois prestigieux et simple.

Nous avons expérimenté l'attention bienveillante qu'il voulait porter aux plus jeunes de ses élèves, qui lui assuraient en retour un respect confiant.

Nous avons été frappés de ce respect qu'il manifestait, dans la direction de l'équipe de la Clinique Médicale Infantile, envers la personnalité de chacun dont il savait susciter le meilleur. Il en résultait la richesse de la diversité dans une cohésion admirable perceptible par tous.

Nous témoignerons notre reconnaissance en gardant vivants l'esprit et l'exemple qu'il nous a donnés.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur THIERS

Un semestre dans son service nous a donné le goût de la médecine générale et initié à la dermatologie.

A l'occasion de ce travail qu'il nous a confié, il nous a aidés grâce à son jugement, à voir simple.

Il nous fut agréable de voir s'exprimer, à travers ses conseils toujours judicieux et bienveillants, la vivacité de son esprit et son sens de l'humour,

Il nous fait l'honneur de présider notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES,

Monsieur le Professeur Agrégé COLOMB

Il a bien voulu s'intéresser à cette étude et nous guider pas à pas dans l'élaboration de la partie clinique et histologique.

Son goût de la précision nous demandait une certaine rigueur. Nous souhaitons ne l'avoir pas trop déçu.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Docteur TOLOT

Nous regrettons d'autant plus de n'avoir pu être son élève que, à travers la courtoisie de l'accueil qu'il nous a réservé, nous nous souviendrons d'avoir perçu l'honnêteté intellectuelle.

Nous sollicitons son indulgence pour les imperfections de ce travail.

Nous le prions de croire en notre respectueuse admiration.

Monsieur le Docteur LARBRE

Il a saisi chaque occasion, au cours de cette année de pédiatrie, pour nous apprendre à chercher l'essentiel qu'il dégageait devant nous avec une élégante simplicité. Sous sa direction bienveillante, stimulée par son ouverture d'esprit et sa vaste culture, nous avons travaillé dans la joie.

Pour tout ce que nous avons appris à son contact, nous le prions de croire en notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GALY

A Monsieur le Professeur BADINAND

A Monsieur le Docteur POMMATAU

qui ont facilité notre tâche en
mettant à notre disposition les documents
qu'ils possédaient.

Qu'ils veuillent bien accepter
l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur PALLIARD

il a marqué ceux qui l'ont approché.
Il sait notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DE STAGE,

Monsieur le Docteur DESJACQUES
Monsieur le Docteur GODINOT
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Docteur REVOL
Monsieur le Professeur TRILLAT
Monsieur le Docteur CLAVEL (in memoriam)
Monsieur le Professeur FROMENT
Monsieur le Docteur NORMAND
Monsieur le Professeur DARGENT
Monsieur le Docteur PAPILLON
Monsieur le Professeur BERNHEIM (in memoriam)
Monsieur le Professeur MOUNIER-KHUN
Monsieur le Professeur CIBERT
Monsieur le Professeur PAUFIQUE

ET DE L'EXTERNAT,

Monsieur le Docteur OLLAGNIER
Monsieur le Docteur L.F. PERRIN
Monsieur le Docteur MATHIEU
Monsieur le Docteur MOUSSELO
Monsieur le Professeur THIERS
Monsieur le Docteur PEYCELON
Monsieur le Professeur BERNHEIM (in memoriam)
Monsieur le Docteur LARBRE
Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS.

en témoignage de gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Ce travail repose sur plusieurs observations de la Clinique Dermato-Vénérologique. Elles ont en commun les caractères suivants :

Elles concernent des viticulteurs du Beaujolais présentant tous des manifestations cutanées d'arsenicisme chronique. Celui-ci est en relation avec l'utilisation massive pendant la seconde guerre mondiale d'insecticides arsenicaux. Les accidents avaient été suffisamment nombreux pour susciter, des publications de GATE, THIERS, BADINAND et Coll. et les thèses en Médecine de MANIPOUD (1943), et en Pharmacie de PETIGNY (1944).

Or dans la population adulte à cette période, nous avons eu l'occasion d'observer, depuis 1958, six cas de cancers cutanés multiples.

Dans le service de Pneumologie, le Pr. GALY rapporte de la même façon 6 cas de cancer bronchique ; l'un d'eux, la femme du malade de notre observation I, est associé à des éléments dégénérés d'une kératodermie arsenicale et à un nodule hépatique suspect.

Ces observations restent donc dans la ligne de deux observations publiées en 1957 par les Professeurs GUICHARD et ROCHE : l'une relatait un épithélioma bronchique à petites cellules responsable d'adénopathies sus-claviculaires et de métastases rachidiennes avec compression médullaire et l'autre une cirrhose avec adénome ou adénocarcinome du foie, mortelle en quelques mois, survenue 12 ans

après une cirrhose du foie avec ascite qui avait guéri. La relation entre les troubles observés et l'intoxication arsenicale n'était pas scientifiquement démontrée, mais cliniquement elle paraissait certaine.

A cette occasion, nous avons essayé de reprendre le problème du cancer cutané, complication lointaine de l'arsenicisme chronique.

/--/ I S T O R I Q U E et $\overline{E}$ T I O L O G I E

Les travaux sur le cancer cutané arsenical sont très nombreux et nous ne saurions les citer tous.

Le travail le plus remarquable et le plus récent est dû à NEUBAUER (1947).

I. - L'ARSENICISME D'ORIGINE THERAPEUTIQUE

Est la source d'arsenicisme chronique la plus ancienne et la plus fréquente avant l'ère industrielle, essentiellement sous forme de liquer de FOWLER. (1) -

C'est dans ce contexte que le premier HUTCHINSON en 1887 scutin devant la Société de Pathologie de Londres la relation entre cancer épithélial et arsenicisme chronique : c'était à propos de six psoriasiques traités au long cours par l'arsenic minéral chez qui apparurent des éléments kératosiques et verruqueux des faces ventrales des mains et des pieds. Il les rapporta à l'utilisation prolongée d'arsenic et affirma que si l'on poursuivait la thérapeutique, ils pouvaient s'étendre en profondeur et se transformer en cancer épithélial.

Ces travaux attirèrent l'attention et furent à l'origine de nombreuses publications : en 1913, PYE-SMITH, BEATTIE et NUTT à propos d'un cas personnel purent reprendre, parmi les cas publiés, 31 Observations qui leur parurent valables.

(1) La Liqueur de FOWLER est un soluté aqueux d'arsénite de Potasse. Cette Liqueur renferme un centième de son poids d'acide arsénieux ; XXXIV gouttes pèsent un gramme, c'est-à-dire que III gouttes représentent environ 1 milligramme d'acide arsénieux.

Il s'agit dans la moitié des cas, d'épithéliomatose multipliée avec atteinte prédominante (2/3) des mains et des pieds, chez des sujets ayant absorbé pour la plupart (26 cas) de la liqueur de Fowler pour leur psoriasis, pendant 20 à 30 ans, mais aussi pour des affections non dermatologiques (épilepsie, HUTCHINSON 1898 ; bronchite chronique, DARIER 1902 état général, WILE 1912 et SCHAMBERG 1913 par exemple). Il s'agit de sujets jeunes (moyenne de 46 ans et dans un quart des cas âgés de moins de 35 ans) pour lesquels l'évolution fut fatale dans la moitié des cas, avec parfois (6 cas sur 31) notion de métastase viscérale ou d'opération viscérale ultérieure.

ALEXANDER (1921) rapporte 18 cas tirés de la littérature SEMON (1922) une observation personnelle où le malade avait absorbé pendant 7 ans de la liqueur de Fowler sans contrôle médical. Un cas analogue fut suivi par MILLIAN.

Les observations se multiplièrent : 72 cas de carcinomes cutanés par absorption médicamenteuse d'arsenic rapportés par ULLMANN (1931), travail de MONTGOMERY et WAISMAN en 1941, Observation de BARNEY (1944),

En 1947, NEUBAUER reprend dans la littérature mondiale tous les cas publiés de cancer cutané sur arsenicisme médicamenteux et en isole 143 cas après avoir éliminé ceux pour lesquels manquaient la publication originale ou un résumé les cas publiés sans détail, des cas où l'administration d'arsenic n'était que présumée probable, certains où le diagnostic de cancer n'était pas évident, enfin ceux où n'étaient pas totalement éliminée l'intervention d'autres substances carcinogènes (RX, radium, radon) : il s'agissait de psoriasis dans la moitié des cas, tandis que moins d'1/3

représentait des affections non dermatologiques. L'absorption du toxique s'étendait sur une période moyenne de 18 à 20 ans. La dégénérescence était apparue après un intervalle libre de 18 à 20 ans.

ARLBERGER et KREMEN (1951) publient 8 cas de tumeur maligne cutanée après liqueur de Fowler pour des affections variables. La lésion cancéreuse est apparue plus de 20 ans après le début du traitement.

C'est en 1953 que SOMIERS et MAC MANUS mettent l'accent sur les cancers viscéraux observés après traitement arsenical ancien et prolongé.

Parmi les observations récentes, on peut citer les observations isolées : ARBELGER et KREMEN (1951), de DEGOS, DELZANT et REGNIER (1950 et 1954), celles de CONTRE-RAS (1960), BERLIN et TAGER (1961) associées à un cancer du poumon : elles ont toutes des stigmates cutanés d'arsenicisme chronique (mélanodermie, hyperkératose palmoplantaire) sur lesquels évolue ensuite la dégénérescence.

On remarque que ces observations se rapportent presque toutes à l'administration orale d'arsenic minéral dans sa forme trivalente. La forme pentavalente n'est pas utilisée en thérapeutique. D'autre part, la survenue de cancer arsenicol comme séquelle d'un traitement anti-syphilitique est une rareté, quoique des kératoses arsenicales aient été observées après administration de composés organiques trivalents (NEUBAUER - 1947). Par contre, on n'a jamais prouvé une action carcinogénétique avec des composés organiques pentavalents (cacodylate) qui furent pourtant largement utilisés.

Il n'y aurait pas de cas connu dans lequel l'application externe d'arsenic comme thérapeutique ait produit un cancer.

Les observations ne donnent pas toujours les précisions que l'on désirerait ; cependant, on peut affirmer que dans la grande majorité des cas, l'administration d'arsenicaux est de l'ordre de plusieurs années. La quantité moyenne absorbée dans les cas de Neubauer est estimée à 28 grammes.

II - L'HYDRO-ARSENICISME CHRONIQUE

est un arsenicisme chronique massif. On le trouve :

- Dans le REICHENSTEIN en SILESIE : l'eau de boisson était très contaminée par les impuretés arsenicales provenant des déchets des mines d'or. Des dosages avaient montré des taux de 1,22 mg % d'As . Des carcimomes cutanés ont été décrits par GEYER en 1898, puis par NUTT, BEATTIE et PYE-SMITH en 1913 (3 cas), par FONSS (1922, 6 cas) et plus récemment par ROTH ; ces sujets étaient porteurs de mélanodermie et de lésions kératosiques des doigts et des mains.

- La multiplicité des cas dans la Province de CORDOBA en ARGENTINE est à rattacher à un taux anormalement élevé d'arsenic dans certaines couches du sol en contact avec des puits artésiens (dosage à Belleville : 0,28 à 0,45 % d'As). C'est ce que l'Ecole Argentine a, vers 1925, à partir des publications isolées de FERNANDEZ, BOSCO, etc... puis par ARGUELLO, TELLO et Coll. décrit sous le nom de Hydro-arsenicisme Chronique Régional Endémique ou HACRE. Interviennent comme facteurs supplémentés la consommation d'aliments souillés par des insecticides arsenicaux utilisés pour la vigne et les conditions de travail de l'ouvrier agricole.

Encore récemment, TELLO (1962) rappelle ce syndrome toxidermique avec kératoses palmo-plantaires accompagnées ou non de

mélanodermie qui se développe après la puberté et se transforme de façon constante, quoiqu'en un temps plus ou moins long, en épithélioma. Ils sont en général multiples, préférent les extrémités des membres, volontiers de type spinocellulaire, (51%) ressemblant de très près au cancer sur arsenicisme thérapeutique. La fréquence est telle que l'étiologie arsenicale est la première envisagée par ces auteurs devant une épithéliomatose multiple.

III - L'ARSENICISME PROFESSIONNEL.

Peut être présent dans des industries très diverses :

- Lors de l'extraction minière où sa présence à l'état d'impureté est fréquente : cancer cutané dans les mines de Nickel ou de cobalt (ROCKSTROH, 1947 ; RODIER, 1958), d'or (OSBURN, 1957), de cuivre (AKAZAKI, 1960 ; PLANQUES et BAZEX et Coll. 1961).

- Dans la métallurgie : chez les ouvriers fondeurs de Cuivre ou d'Etain (AYRTON et PARIS, 1820), dans des fonderies d'arsenic (SCHMORL, 1928 ; CURRIE, 1947 ; KRUG, 1959,

- Dans l'industrie des colorants en particulier les verts à base d'arsénite de Cuivre utilisés ensuite dans l'industrie textile, les papiers peints (LEGGE 1925, BRIDGE 1928).

- Dans la tannerie pour le traitement des peaux de mouton (EVE 1913, PORTER 1913, HENRY 1934, MEREWETHER 1944, LEGGE 1922 - 1923 - 1924 - 1934). Il est devenu plus rare depuis que les procédés de fabrication ont été rendus moins

poussiéreux.

- Dans les usines de fabrication de dérivés arsenicaux : (LE COULANT et Coll. 1955 : épithélioma spinocellulaire de la main apparu 12 ans après une hyperkératose généralisée qui entraîna l'arrêt de l'intoxication chez un ouvrier d'une usine d'arséniate de chaux. Le taux d'arsenic dans les cheveux était de 1,70 mg/100 gr, c'est-à-dire pathologique). Des cas semblables sont rapportés par BRIDGE (1939) FRANJEEN et TAYLO (1934) HILL et FANING (1948), DEROBERT et HADENGUE (1952).

On a par ailleurs, décrit des cas isolés de cancers viscéraux chez des sujets en contact avec des insecticides arsenicaux : Von PEIN, ULLMANN (1931) BRIDGE (1939), BAUER (1948-1954) LIEBEGOTT (1952), tandis qu'en 1953 SOMMERS et MC MANUS devant le nombre de cas publiés jettent un cri d'alarme.

Il est à noter que le tableau clinique du cancer arsenical professionnel sera dans son ensemble le même que celui, bien connu, survenant sur arsenicisme médicamenteux.

Parmi les arsenicismes professionnels, nous soulignons l'étiologie particulière qui nous intéresse, celle des vigneron.

- Nous avons eu la surprise de ne pas trouver trace d'intoxications chroniques massives ayant ultérieurement donné lieu au développement de néoplasies dans les autres vignobles français. Par contre, pour le vignoble champenois nous avons la relation, en langue allemande, de BAURHENN (FRIBOURG) qui, en Champagne pendant l'été 1941, probablement comme militaire, avait été surpris de l'absence, dans un vignoble qui utilisait de l'arsenic, de signes cutanés d'arsenicisme chronique. Il rapporte son enquête de façon très détaillée.

- En effet, dans les vignobles allemands la situation était alors, de l'aveu même du corps médical, tragique. L'emploi des insecticides arsenicaux avait débuté en 1921 dans le Kaiserstuhl. On assista d'abord à des manifestations d'arsenicisme aigu, subaigu et chronique intenses, et 20 ans après à des observations isolées puis massives de néoplasies multiples. Les premiers cas d'intoxication avaient en effet été rapportés par DORLE et ZIEGLER en 1929. L'arsenicisme fut tel que, jusqu'en 1934 dans cette région, sur 100 cas, on pouvait imputer à l'arsenic 22 décès. La situation était semblable dans la région du Main, tandis que la Moselle, qui n'avait utilisé l'arsenic que vers 1926 eut sa période de morbidité maxima vers 1933 à 1936. C'est à partir de cette date que se multiplient les observations de HARREN et HEINLEIN, FROHN, tandis que en 1943 REINHART rapporte 325 cas d'arsenicisme et Von PEIN 182 Observations ; BUNZENGEIGER

en 1949, rassemble 1.000 Observations^a. On obtient en 1942 l'interdiction d'emploi des produits contenant de l'arsenic sous quelque forme qu'il soit.

Depuis 1941, on avait constaté une augmentation de la morbidité cancéreuse, essentiellement pulmonaire mais aussi cutanée et hépatique. Les cas étaient isolés, telle la publication de HANSER et SIMON en 1941 qui rapporte 4 cas de cancers cutanés chez des vigneronns du Palatinat, de FREY (1943) un épithélioma spinocellulaire avec atteinte hépatique chez un vigneron, de Von PEIN en 1943 (7 cas de cancer cutané dans le Kaiserstuhl). En Moselle, BUTZENGEIGER avait publié, en 1949, 6 cas de néoplasmes dont 4 de la peau et 1 du foie. En 1950, LIEBEGOTT rassemble sur 10 cas, 4 cancers de la peau dont 2 associés à un cancer viscéral, 3 hépatiques, 2 pulmonaires, 1 oesophagien. ROTH en 1956-1957 rapporte sur 30 cas d'arsenicisme : 3 cancers cutanés, 10 bronchiques, 5 tumeurs du foie. Trois ans auparavant, ce même auteur n'avait pas vu, sur 200 cas d'arsenicisme, 1 seul néoplasme et doutait de la réalité du cancer arsenical chez les vigneronns.

Un travail très important a été effectué par BRAUN à la clinique dermatologique de Heidelberg, à propos de 16 vigneronns du Palatinat porteurs de stigmates cutanés d'arsenicisme chronique. Il dénombre 2 cancers cutanés isolés, et 5 associés à un cancer viscéral.

Dans la même population, sur 80 intoxications chroniques, KOELSH, en 1958, rapporte 5 cancers cutanés isolés et 4 associés à un cancer bronchique, ainsi que 2 tumeurs hépatiques.

Les publications françaises sont beaucoup moins explicites et il s'agit le plus souvent d'observations isolées.

En 1942, DUBOUCHER et MONTPELLIER publient un épithélioma du bord interne du talon, apparu 5 ans après une hyperkératose palmo-plantaire chez un sujet, non pas viticulteur mais caviste, qui avait été auparavant vinificateur dans une coopérative dont il consommait le vin. L'auteur insiste sur une telle origine de l'intoxication.

En 1951, SERCOR et BOIX décrivent des cancers multiples (épithélioma spinocellulaire de la face dorsale de l'avant-bras, épithélioma malpighien à cellules différenciées de la région inguinale, avec métastases pulmonaires bilatérales) survenus 2 ans après des signes d'intoxication arsenicale aiguë avec cirrhose et ascite qui avait été ponctionnée. On ignore malheureusement si ce viticulteur manipulait de l'arsenic ou a seulement bu du vin dont le taux d'arsenic n'a d'ailleurs pas été probant.

BOURDIN et SARACINO en 1962 mettent également en cause le vin lui-même. Leur observation de cancer spinocellulaire après dyskératoses régionales diffuses et mélanose, sur lesquelles se greffèrent des papilles kératosiques, concerne un viticulteur installé en Algérie et qui utilisait, comme en Cordoba sa province natale, des traitements intensifs et répétés à base d'arsenic pour sa vigne.

Enfin, un peu différente, mais rendant compte d'une cancérisation sur intoxication par le vin seulement

est l'observation que publie BAZEX en 1961 : une famille avait consommé du vin conservé dans des fûts ayant contenu de l'arsenic. Les symptômes de l'intoxication furent assez batârdés pour que l'on mit 1 an à faire le diagnostic et arrêter l'intoxication. Elle atteignit une dizaine de personnes (parents, frère et soeur, voisins immédiats) qui virent apparaître un ou deux ans après l'intoxication une kératodermie palmoplantaire. Mais surtout, 37 ans après, le contact arsenical le frère et la soeur se présentèrent avec, associés à la kératodermie, palmoplantaire, des épithéliomas basocellulaires multiples du dos.

Quant aux publications de BUREAU, RINCKENBACH et BARRIERE rapportant l'intoxication massive (80 personnes) de la Baule, ni celles de 1950 ni celles de 1956 ne parlent de dégénérescence, mais le recul n'est pas suffisant pour qu'aient pu se manifester de telles suites lointaines.

o

o o

□ B S E R V A T I O N I.

(N° 1.801 Clinique Dermatologique)

M. LAR... Paul, 62 ans, cultivateur à CHENAS (Rhône) est traité en 1942 pour une polynévrite des membres inférieurs dont il conserve ensuite une abolition des réflexes rotuliens et achilléens. L'association à une hyperkératose palmoplantaire nette fait suspecter une étiologie arsenicale, d'autant plus vraisemblable que le malade utilisait depuis 1938 de l'arséniate de chaux et de plomb pour traiter ses vignes, dont il consommait par ailleurs le vin et le marc. Des analyses y auraient à cette époque décelé de l'arsenic en quantité excessive.

Pour les suites de cette affection, il est hospitalisé en 1952 dans le service du Pr GUICHARD pour y subir un traitement à base de B.A.L. (2 ampoules par jour pendant 8 jours) : étaient toujours présentes à cette époque l'hyperkératose palmoplantaire associée à une mélanodermie du tronc avec quelques éléments verruqueux, les séquelles de polynévrite, une hépatomégalie discrète et des signes de bronchite chronique persistant depuis 1942.

Le malade est hospitalisé pour la première fois à la clinique Dermato-Vénérologique en 1958 : l'on constate d'une part une hyperkératose palmoplantaire avec d'innombrables petits clous cornés et un aspect poïkilodermique des téguments de l'abdomen et d'autre part 4 cancers cutanés. Ils sont situés :

- dans la région claviculaire gauche : un élément dont l'aspect évoque l'épithélioma basocellulaire pigmenté confirmé

par la biopsie (N° 502-58)

"Epithélioma basocellulaire de type suspendu manifestement pigmenté".

- et au niveau de l'extrémité du pouce gauche, des éminences hypothénar gauche et thénar droite, 3 éléments ulcéreux végétants, dont la première localisation date de 1953, sous forme d'une tumeur d'aspect verruqueux. Il n'y a pas d'adénopathie satellite. Une biopsie faite au niveau de la main montre (N° 488-58)

"Epithélioma à cellules foncées de type basal, présentant vers le centre des lobules des noyaux monstrueux, très hyperchromatiques et de très nombreuses cellules en mitose. Importante réaction plasmocytaire. Il semble s'agir d'un épithélioma épidermoïde peu différencié. On demande une mélanine de contrôle".

On effectue un dosage d'arsenic dans les cheveux : le taux pour 100 g est de 1,60 mg. En fin la V.Sest à 25% et le cholestérol sanguin à 3,30.

Au point de vue thérapeutique, le malade reçoit entre septembre et décembre 1958, 10 injections d'oxyfer-riscorbone puis 84 perfusions de tétracémate disodique : on obtient une amélioration de l'hyperkératose mais pas de modification de la poïkilodermie ni des épithéliomas. Quant à l'élimination d'arsenic, elle atteint un maximum de 0,08 mg par 24 heures au début du traitement pour retomber ensuite à des traces indosables.

On pratique l'ablation chirurgicale de l'épithélioma basocellulaire pigmenté tandis que la guérison des épithéliomas des mains est obtenue par radiothérapie (1500 r sur chacun des trois champs).

Mais en Janvier 1960 apparaissent des adénopathies axillaires bilatérales et volumineuses que l'examen histologique montre envahies par un épithélioma malpighien atypique et qui reçoivent à l'hôpital de Mâcon, une irradiation radiothérapique de 4.500 r par champ axillaire.

Le malade nous revient en avril avec une récurrence au niveau du pouce gauche qui reçoit une irradiation de 1.000 r, mais il faut, au mois de juin, se résoudre à pratiquer l'exérèse chirurgicale des ganglions axillaires qui persistent, tandis qu'en juillet 1960 apparaissent une tumeur d'aspect malin dans le sein droit, des adénopathies rétromaxillaires et inguinales et une récurrence axillaire droite. Le retentissement sanguin de cette néoplasie se manifeste par une myélocytose périphérique à 7% et une plasmocytose médullaire à 6%.

Sous couvert de Vitamine B⁴-B¹², le malade est soumis à la Roentgenthérapie (6.000 r en 2 champs inguinal gauche et axillaire droit) au Centre Léon-Bérard qui le prendra en charge désormais.

Il y est hospitalisé en Octobre 1960 pour une épithélioma spinocellulaire atypique péri-unguéal gauche associé à une verrue de l'articulation distale du pouce qui est enlevée chirurgicalement et confirmée par l'histologie (N° 372-60). Il reçoit au niveau des aisselles des doses croissantes de cobalthérapie (4.050 r/T en 2 champs axillaires) qui semblent nettement diminuer les douleurs dont se plaignait le malade.

En décembre apparaissent des complications infectieuses cutanées (anthrax de l'avant-bras gauche) et pulmonaires en rapport avec une leucopénie intense à 500 G.B. (post-thérapeutique.) Le 11 Janvier, qui céda assez rapidement (6.700 G.B. le 21 Janvier). A cette époque se situe un épisode de tachycardie intense, supérieure à 180/mn avec dyspnée, parole confuse, diminution de la conscience, sans troubles neurologiques qui céda au traitement toni-cardiaque. Mais décès brutal, sans signes évocateurs, le 25.1.1961.

Cette observation appelle des détails complémentaires à savoir que l'intoxication arsenicale a revêtu un caractère familial : la fille de notre malade présente actuellement une kératodermie palmoplantaire typique quoique discrète, qui remonte à la même époque que celle de son père. Elle est régulièrement suivie dans le service mais il n'y a pour l'instant aucun élément suspect de dégénérescence.

Par contre, sa femme a présenté successivement une kératodermie palmoplantaire, un début de dégénérescence au niveau des mains avant d'être confiée au Pr. GALY pour un épithélioma périphérique du lobe inférieur droit. Elle est décédée de métastase cérébrale.

La malade n'a pas eu de contact véritablement professionnel avec l'arsenic et l'on a affirmé qu'elle ne prenait pas part à la vaporisation du produit. Par contre, elle lavait les vêtements de travail souillés, participait aux travaux de relevage de la vigne et consommait le vin de production familiale.

En CONCLUSION/

- Viticulteur qui a manipulé de l'arsenic pendant 4 ans, de 1938 à 1942.
- en 1942, symptômes d'intoxication arsenicale :
 - polynévrite des membres inférieurs
 - Kératodermie palmoplantaire
 - Poikilodermie abdominale constatée ultérieurement dans le service.
- un intervalle libre de 16 ans sépare cet épisode
- des manifestations dégénératives que l'on nous fait constater en 1958 :

Un épithélioma basocellulaire pigmenté vérifié histologiquement au niveau de la clavicule, et 4 épithéliomas au niveau de l'extrémité distale du membre supérieur (éminence thénar droite, hypothénar gauche et extrémité du pouce gauche) dont un a été vérifié comme basocellulaire.

En 3 ans, on assiste successivement à :

- l'envahissement ganglionnaire
- 2 récides locales
- 2 nouvelles localisations (sein et péri-unguéal, spinocellulaire cette fois) avant le décès.

On retient qu'au stade de dégénérescence, soit 16 ans après l'arrêt de l'intoxication, on a trouvé dans les cheveux des taux d'arsenic indiscutablement excessifs.

□ B S E R V A T I O N II.

(N° 2.055 Clinique Dermatologique)

Mr BAL...Paul, 47 ans fut viticulteur à FLEURIE (Rhône) de 1932 à 1946, date à laquelle on découvrit une polynévrite des membres inférieurs, d'étiologie à la fois arsenicale et éthylique. On le soustrait à l'intoxication professionnelle sur laquelle il donne les précisions suivantes :

Il a utilisé de l'arsenic de 1936 à 1942, période pendant laquelle il a fallu lutter contre le ver rouge de la grappe (Cochylis et Eudémis) et plus accessoirement contre la Pyrale. Il a interrompu l'utilisation des arsenicaux en raison de la diminution de l'épidémie et sur prescription médicale. Il s'est servi uniquement d'arséniate de plomb et préparait ainsi sa bouillie : avec 200 litres d'eau, 2 Kg d'arséniate de Plomb, un peu de chaux comme neutralisant, du Novémol, alcool terpénique sulfoné aux propriétés mouillantes et 2 à 4 kg de sulfate de cuivre.

Il traitait ainsi trois hectares en principe en Août. L'opération durait 3 semaines, vaporisant environ une pièce et demi par jour sous forme d'un jet fin, inondant le raisin. Il ne prenait pas de précautions particulières, mais estime rétrospectivement que le danger d'inhalation est surtout grand lors de la préparation en prenant la poudre dans le sac et en la délayant. Quant au vin, il signale que le vin "gris" ou vin doux avait un goût tandis que le vin rouge était sédimementé.

La femme du malade n'a pas touché l'arsenic et seuls les hommes dans la famille ont eu une hyperkératose

palmoplantaire associée chez le père à une pigmentation et le frère à des éléments verruqueux. Il est hospitalisé dans le service en mars 1959 : il ne présente pas de séquelle de cette polynévrite mais un arsenicisme cutané typique avec kératodermie palmoplantaire apparue en 1942. et une petite mélanodermie ponctuée en tyrolienne sur les flancs et la face externe des cuisses. Il s'y associe des éléments de dyskératose pré-épithéliale au niveau des mains dont le malade ne peut préciser la date d'apparition.

L'examen histologique d'un prélèvement au niveau de l'avant-bras gauche a répondu :

"Epiderme très papillomateux avec kératose épaisse, feuilletée. Nombreuses cellules dyskératosiques. Infiltration sous-jacente assez marquée, à prédominance histiomonocytaire, rares éosinocytes. Aspect de dyskératose pré-épithéliale à la limite de la dégénérescence vers le spinocellulaire".

Par ailleurs, existe un hippocratisme digital que l'on rattache à une bronchite chronique. Les examens pratiqués sont normaux : sérologie négative, fer sérique à 90 gammas %, beta carotène à 68 gammas % et vitamine à 50 gammas %.

Le malade reçoit 15 perfusions de tétracémate disodique et le taux d'arsenic urinaire, nul avant le traitement, s'élève pendant les perfusions jusqu'à 0,156 mg par 24 heures.

Revu en Novembre 1962, on note que la kératodermie reste importante aux mains avec quelques éléments au pied,

mais que plusieurs éléments de dyskératose pré-épithéliale sont en train de bouger ; ce sont : sur l'avant-bras droit, une plaque de la taille d'une pièce de 2 francs, des petites lésions dans la région juxtamammelonnaire, un tout petit épithélioma manifestement basocellulaire à 5 cm au-dessus du nombril et un quatrième élément, épithélioma nettement plus avancé, sur la cuisse.

Les éléments dyskératosiques dégénérés, délimités en 4 champs, seront soumis à la radiothérapie de contact à la dose de 2.500 r par champ.

En Novembre 1963 , les éléments traités sont le siège d'une cicatrice légèrement atrophique sur les zones ayant eu de la radiothérapie de contact. On relève seulement un élément dyskératosique légèrement croûteux, de la taille d'une pièce de 10 centimes sur l'avant-bras gauche à 3 cm au-dessus de l'interligne du poignet. Il reçoit de la radiothérapie de contact.

En CONCLUSION/

Ce viticulteur a utilisé de l'arséniate de plomb pendant 10 ans, de 1932 à 1942.

- Les premières manifestations d'arsenicisme ont été en 1942 des signes cutanés :

- . Kératodermie palmoplantaire
- . Mélanodermie.

tandis qu'en 1946, une polynévrite des membres inférieurs était reconnue comme mixte, avec une participation éthylique.

- en 1959, nous constatons au niveau de l'avant-bras des éléments de dyskératose pré-épithéliale à la limite de la dégénérescence. Celle-ci est manifeste trois ans plus tard cliniquement et histologiquement, s'accompagne d'un élément juxtamammelonnaire, d'un épithélioma de la cuisse, associé à un élément basocellulaire pigmenté au niveau du nombril. On irradie l'année suivante un élément dyskératosique suspect au niveau du poignet.

- L'intervalle entre l'arrêt de l'intoxication et la constatation d'une dyskératose dont on ne peut faire préciser la date d'apparition est de 17 ans ; la première dégénérescence confirmée est survenue 3 ans plus tard, soit 20 ans après l'arrêt de l'intoxication.

Il n'y a pas eu d'envahissement ganglionnaire.

□ B S E R V A T I O N III.

(N° 2.642 Clinique Dermatologique)

Mr PAR... Jean Louis, 67 ans, vigneron de CERCIE (Rhône) présente depuis 1944 des manifestations cutanées d'arsenicisme chronique : hyperkératose palmoplantaire typique et mélanodermie ponctuée sur les parties découvertes. Il précise ainsi les conditions de l'intoxication : en 1942 est apparue dans le pays une épidémie de "ver rouge" (Cochylis ou teigne de la grappe); l'arsenic s'est révélé efficace et a entraîné l'utilisation à grande échelle alors qu'auparavant on n'aurait pas utilisé de composés arsenicaux. Le viticulteur appliquait environ un mois et demi avant la vendange une bouillie ainsi faite : pour

200 litres d'eau, 500 gr d'arséniate de plomb (ou de chaux tout aussi efficace), 2 Kg de sulfate de cuivre et 1 Kg de chaux comme support. Ce traitement semble avoir été appliqué par le malade pendant les années 1942-1943-1944 puis abandonné en raison de la régression des parasites. Il était répandu avec la pulvérisatrice de Vermorel, une fois par an et, pour les 3 hectares, l'opération durait 7 à 8 jours, ce qui donne, en 3 ans, 20 à 30 jours d'exposition. A son avis, le danger essentiel était l'inhalation au moment de la dilution de la bouillie avec un bâton, mais il accorde peu de valeur à l'absorption digestive par essuyage de la sueur autour de la bouche ou en raison d'un taux excessif dans le vin, car seuls les vignerons ayant préparé eux-mêmes la bouillie ont eu des intoxications aiguës ou chroniques.

Lui-même n'a pas présenté d'intoxication aiguë mais c'est seulement vers 1947 soit environ 2 ou 3 ans après l'arrêt de la manipulation du produit qu'est apparue la kératodermie palmo-plantaire.

Il est entré dans le service en avril 1959 pour une lésion érosive de l'éminence hypothénar gauche, dyskératose en voie de dégénérescence dont l'examen histologique est le suivant (N° 221-59)

"Epidermie très irrégulier, massif en certains endroits, érodé et ulcéré en d'autres, mais partout les cellules prennent un aspect sombre et surtout présentent des aspects de kératinisation individuelle, sans passage par un stade granuleux. La couche granuleuse n'est plus présente que dans de rares îlots. Au-dessous infiltration dense, mordant sur le derme pro-

fond et à prédominance plasmocytaire presque absolue ; quelques polynucléaires en surface, pas d'éosinocytes.

CONCLUSION : dyskératose pré-épithéliale qui n'est pas très loin d'un épithélioma spinocellulaire encore intra-épidermique".

On recherche l'existence d'arsenic dans les cheveux : il n'existe qu'à l'état de traces indosables.

On instaure alors un traitement par les chélateurs (17 perfusions) au terme duquel le malade est renvoyé chez lui.

Il est revu en Juillet 1959 : c'est alors que devant la lésion végétante, ulcérée et infectée, on ne peut douter de la dégénérescence et l'on prescrit 4 séances de radiothérapie de contact associées à 20 nouvelles perfusions de chélateurs. Un incident dans la transmission de la prescription semble faire douter du traitement réellement appliqué car le malade ne remontre pas l'ulcération de l'éminence hypothénar gauche qui atteint, quand nous le revoyons sur convocation en Novembre 1963, la taille d'une pièce de 50 centimes. Elle a manifestement évolué dans le sens spinocellulaire et la biopsie faite en bordure de la lésion ulcérovégétante montre : (N° 845.63)

"Epiderme épaissi et kératinisé, bourgeonnant par la base en petits lobules suspendus d'un épithélioma de type spinocellulaire peu kératinisant. Au-dessous, stroma-réaction inflammatoire, dense, plasmocytaire pure s'étendant dans le derme moyen jusqu'aux limites du prélèvement".

Cette lésion reçoit 2.500 r de radiothérapie de contact.

Sur le tronc, existent 2 petites plaques érythématosquameuses, de la taille d'un ongle, avec une petite saillie. On enlève celle du dos par électro-dissection, qui examinée montre :

" Epiderme mince avec granuleuse très épaissie, irrégulière, kératinisation feuilletée sans parakératose. Dans le corps muqueux, assez nombreuses cellules dyskératosiques en poudrage. Au-dessous, derme superficiel pratiquement dénué d'infiltration cellulaire mais avec dépôt mélanique dermique et papillaire assez important ; de loin en loin, zones d'œdème avec prolifération histiomonocytaire lâche et nombreuses cellules plasmocytiformes, rares éosinocytes, vaisseaux à parois quelquefois turgescentes souvent très dilatées.

Aspect rappelant à la fois l'érythrodermie toxique et la pigmentation arsenicale mais déjà teintée de dyskératose pré-épithéliale".

La lésion de la poitrine reçoit une séance de radiothérapie de contact (2.500 r.).

La kératodermie palmoplantaire persiste indiscutable quoique discrète. On met en route 20 perfusions d'E.D.T.A. Malgré cela, l'élimination d'arsenic urinaire restera très faible pendant tout le traitement (de 4 à 8/100 de mg par 24 heures). Les ongles et les cheveux ne contiennent toujours que des traces indosables d'arsenic.

Le malade est revu en Janvier 1964 : les cicatrices des lésions traitées sont souples, il n'y a pas actuellement d'autres lésions suspectes.

En CONCLUSION/

Ce viticulteur a manipulé de l'arséniate de chaux ou de plomb en 1942, 1943 et 1944.

- Il n'a pas présenté de scène aiguë

- C'est en 1947, soit plus de 2 ans après l'arrêt de la manipulation que l'on a constaté les signes cutanés :

- Kératodermie palmo-plantaire
- Mélanodermie ponctuée.

- En avril 1959, nous constatons au niveau de l'éminence hypothénar gauche, un élément de dyskératose pré-épithéliale qui 3 mois plus tard a dégénéré dans le sens spinocellulaire.

- En 1963, apparaissent 2 nouveaux éléments dyskératosiques sur le tronc.

- Il n'y a pas eu d'envahissement ganglionnaire.

- Il s'est donc écoulé, à partir de l'arrêt de l'intoxication, 15 ans jusqu'à la constatation de la dyskératose pré-épithéliale. Son évolution, d'ailleurs, devait être suffisamment avancée pour que nous ayons pu observé le passage à la dégénérescence dans un délai de 3 mois.

◻ B S E R V A T I O N IV.

(N° 6.248 Clinique Dermatologique)

Mr LAR ... Raymond, 50 ans, présente comme antécédents

1/ - Un psoriasis typique, apparu à l'âge de 16 ans,

sans athropathie ni atteinte unguéale. Il est disséminé jusque sur le cuir chevelu, mais ne présente pas de caractères érythrodermiques.

2/ - Une hyperkératose ponctuée avec quelques clous cornés sur la paume des mains et la plante des pieds. Elle est apparue en 1959. Actuellement, ces lésions sont mineures mais ne débordent pas ces localisations. Elles entraînent une diminution de l'extension complète des doigts.

L'origine arsenicale de cette hyperkératose est très probable, mais deux étiologies sont en cause, médicamenteuse et professionnelle : en effet

- on avait prescrit à plusieurs reprises au malade de la Liqueur de Fowler. Il en a absorbé de façon intermittente, apparemment en faibles quantités jusqu'en 1947-1948. Depuis cette date jusqu'en 1960, il a suivi des traitements réguliers en cures successives au cours desquelles il atteignait XXV gouttes par jour, ceci pendant environ 6 mois par an, pendant 13 ans, sans avoir jamais présenté semble-t-il, de signes d'intolérance digestive.

- Par ailleurs, le malade est viticulteur à CHAINTRE (Saône et Loire). L'intoxication professionnelle a été discontinuée, puisque le malade a été prisonnier de guerre de 1940 à 1943. Il a utilisé des composés arsenicaux à deux fins : pour la vigne et pour les pommes de terre.

- de 1935 à 1939, il a pulvérisé ses deux hectares de vignes pour lutter contre la Cochyliis et l'Eudémis. Cette opération avait lieu en principe fin juillet avec

un mélange comprenant pour 200 litres d'eau, 1 Kg d'arséniate de plomb, 3 Kg de sulfate de Cuivre, 1,5 Kg de chaux et un verre à boire de Novémol. Il fallait 10 pièces pour traiter cette surface, soit environ 10 Kg d'arséniate de plomb par an, il fallait à peu près 4 à 5 jours.

Le malade déclare spontanément avoir pris des précautions d'hygiène, évitant de soulever la poussière, vaporisant bas et jamais par jour de vent. Il fallait malgré tout écarter les feuilles à main nue pour atteindre la grappe mais il n'a jamais fumé en travaillant, s'est toujours lavé les mains même pour un casse-croûte sur place.

- Depuis son retour de la guerre, il utilise contre le Doryphore d'un petit champ de pommes de terre de l'arséniate de chaux, mais il insiste sur le peu de temps nécessaire, une à deux heures 3 fois par an au maximum et les doses manipulées sont faibles (500 gr par hectolitre).

Il existait à cette époque une imprégnation éthylique certaine quoique modérée. Enfin, les dosages d'arsenic dans les cheveux n'avaient montré que des traces physiologiques.

A son entrée dans le service en Janvier 1962, l'histoire pathologique remontait à quelques mois, date à laquelle était apparue une petite tumeur de la région pré-ternale, de la taille d'une noisette. On en pratiqua l'exérèse, et histologiquement il s'agissait d'un

"Epithélioma sudoripare". (N° 51-62)

A noter qu'il existe une adénopathie axillaire droite du volume d'une prune. Par contre il n'y a pas de signes subjectifs de polynévrite, pas de troubles de la marche, mais une abolition des réflexes rotuliens et achilléens sans signe de Babinski ni tremblement des extrémités et une sérologie négative.

Pour l'hyperkératose, il reçoit des perfusions de tétracémate (8 perfusions) mais il en prenait à domicile depuis un an par voie buccale.

Revu en Novembre 1963 sur convocation, il ne présente pas d'épithélioma évident à l'exception d'un petit nodule suspect de la taille d'une grosse lentille, situé à la base du cou, un centimètre au-dessous du manubrium sternal.

L'examen histologique montre : (N° 858-63)

"Epiderme papillomateux et kératinisé avec en divers points, prolifération vers la profondeur de bourgeons à dégénérescence spinocellulaire à globes cornés. Dans le derme sous-jacent, oedème distendant le réticulum, infiltration cellulaire à prédominance plasmocytaire mais avec essaims d'éosinocytes, pas de collagène mais assez nombreux corps rouges de Russel de diverses tailles.

. Derme moyen de structure normale.

Aspect combinant une inflammation et une irritation chronique avec un début de dégénérescence épithéliale".

On prélève enfin pour examen un nodule de kératodermie arsenicale sur le dos de la main droite :

"Epiderme très irrégulièrement épaissi, papillomateux. Kératose assez dense, vésiculation dans le corps muqueux sans exocytose, laissant dans les couches cornées des blocs fibrineux desséchés.

Granuleuse très irrégulièrement épaissie. Dans le derme superficiel, vaisseaux oblitérés et assez discrète réaction histiocytaire avec quelques éosinocytes".

En CONCLUSION/

Ce cultivateur apporte un exemple d'intoxication mixte, médicamenteuse et professionnelle :

. La liqueur de Fowler a été utilisée depuis l'âge de 16 ans de façon discontinue mais surtout intense de 1947 à 1960.

. La manipulation d'arséniate de chaux a eu lieu entre 1941 et 1943.

- En 1949, première manifestation pathologique : découverte d'une kératodermie palmo-plantaire avec clous cornés.

- En 1961, nous voyons le malade pour un épithélioma sudoripare présternal avec adénopathie axillaire.

- En 1963, début de dégénérescence d'une seconde localisation à la base du cou.

Malgré la notion d'un éthylysme modéré, on considérerait volontiers l'abolition isolée des réflexes tendineux des membres inférieurs, comme un équivalent mineur d'une polynévrite arsenicale.

Quant au délai d'évolution, l'origine mixte de l'intoxication en rend l'appréciation hasardeuse.

□ B S E R V A T I O N n. V

(6 669, clinique Dermatologique)

M. BAL... Jean-Marie, 68 ans, ne signale pas d'antécédents pathologiques particuliers. On apprend pourtant qu'il a été ouvrier agricole à JULIENAS, ce qui attire l'attention sur ses mains, où existent effectivement des stigmates indiscutables d'arsenicisme chronique : sous forme de multiples petits clous cornés, apparus en 1942, époque à laquelle il a lui aussi manipulé des insecticides arsenicaux.

Les conditions de l'intoxication sont cependant difficiles à faire préciser par ce malade ; il cultivait 4 hectares de vignes et semble les avoir traitées uniquement et pour tous les parasites, avec une poudre, spécialité apparemment toute prête, dont il ne connaît pas la composition exacte, mais dont il affirme qu'elle contenait en particulier de l'arsenic et du sulfate de cuivre. Il est impossible de savoir la nature exacte du composé arsenical ni la quantité contenue dans chaque paquet. Il en employait environ 2 à 3 Kg par 200 litres d'eau, et faisait ce traitement 8 à 9 fois par an, employant à chacun d'eux, 8 pièces de 200 litres soit 20 à 25 Kg du produit chaque fois. Il aurait donc manipulé 200 Kg au minimum par an de 1940 à 1950 soit pendant 10 ans donc plus de 2 000 Kg de poudre contenant de l'arsenic...

Il y a eu par ailleurs un manque évident de précautions : le malade fumait en travaillant, se lavait sommairement les mains sans brossage des ongles et a pu inhaler de la poussière lors de la préparation et de la vaporisation.

Le début de l'histoire clinique actuelle se situe vers 1960 où à la suite d'une piqûre à la paume de la main droite serait apparue une ulcération. Peu après, en 1961, on procède à Mâcon, à l'ablation d'une tumeur de l'aisselle droite dont l'examen histologique répond :

"Epithélioma épidermique spino-cellulaire trabéculo-lobulé, avec dyskératoses multiples et nombreux globes cornés ; forte activité mitotique ; peu de cellules monstrueuses.

Le cancer, ulcéré en surface, est précédé dans son envahissement profond par une importante stroma-réaction inflammatoire à lymphocytes."

Pr J.F. MARTIN.

Il reçut alors 17 séances de rayons X, mais on ignore la dose exacte.

Il se présente, dans le service en mai 1962, avec un tableau d'épithéliomatose multiple : c'est depuis environ 6 mois que sont apparues sur tout le corps plusieurs dizaines de lésions allant cliniquement de l'aspect de dyskératose pré-épithéliale à celui d'épithélioma pagétoïde intra-épidermique. La taille varie de celle d'une lentille à celle d'un écu.

Parmi ces lésions, plusieurs ont été biopsées, dont voici les compte-rendus (n° 355-62 ; 426-62 ; 437-62)

- Ulcération de la paume de la main à aspect de spinocellulaire

"Epithélioma spinocellulaire avec petits globes cornés, lobules très serrés ne laissant presque pas de conjonctif interstitiel"

- Lésion bourgeonnante de la région sus-épitrochléenne droit

"Epithélioma spinocellulaire intra-épidermique criblé de cellules dyskératosiques d'aspect pagétoïde. Stroma-réaction assez importante dans le derme superficiel et moyen, sans extension de l'épithélioma en profondeur."

Elle correspond à une assez vaste zone érythémato-croûteuse et infiltrée de la taille d'une petite paume de main, légèrement bourgeonnante.

- Lésion du thorax d'aspect pagétoïde :

"Epiderme kératosique criblé de cellules dyskératosiques à bourgeons interpapillaires discrètement végétants. Réaction inflammatoire en flots limités superficiels de type lympho-monocytaire. Vaisseaux à lumière très réduite. Derme profond avec manchons réduits périvasculaires. Aspect de dyskératose pré-épithéliale sur le point de dégénérer dans le sens spino-cellulaire."

- Plaque à aspect clinique de dyskératose pré-épithéliale :

"Epithélioma spinocellulaire encore intra-épidermique gonflant les bourgeons interpapillaires avec quelques globes cornés et cellules à kératinisation individuelle. Stroma-réaction limitée au contact de l'épiderme à prédominance lymphomonocytaire."

- Après ablation de la lésion de la paume de la main par électro-dissection large, deux fragments sont examinés :

"L'un des fragments présente un épithélioma spino-cellulaire peu kératinisant, très extensif en profondeur et ulcéré en surface.

Sur l'autre fragment, l'épiderme encore présent est très épaissi dans ses couches malpighiennes, granuleuse et cornée ; kératose massive, dense et adhérente.

Aspect de dégénérescence spinocellulaire d'une toxidermie arsenicale typique."

- Enfin un dernier élément se présente sous un aspect semblable :

"Epithélioma spinocellulaire avec forte stroma-réaction semblable à la coupe précédente."

Par contre, sur le flanc gauche, un petit élément basocellulaire pigmenté était cliniquement évident et a été traité sans vérification histologique.

Au point de vue général, l'examen ne révèle rien d'anormal, il n'y a pas d'adénopathies et la numération-formule est normale. Dans le sang, le carotène est à 12 gammas et la vitamine A à 52 unités internationales pour cent.

Sur le plan thérapeutique, on s'adresse à l'électro-coagulation large pour les éléments spinocellulaires de la main et du bras, tandis que l'on soumet à la radiothérapie les plus gros éléments : dans un premier temps, on irradie 13 champs à raison de 5,000 r par champ. Trois mois plus tard, les cicatrices sont nettes et de bonne qualité ; on pratique alors la seconde série de radiothérapie de contact sur les éléments de dyskératose pré-épithéliale restant : chacun des 6 champs reçoit 2 500 r.

Le malade est revu sur convocation en Novembre 1963 : il est âgé actuellement de 67 ans, et ne se plaint de rien, mais on constate que s'il ne présente pas de gros éléments épithéliomateux, il existe pourtant disséminés, une trentaine d'éléments dyskératosiques allant de la taille d'une lentille à celle d'une pièce de 10 centimes, qui presque tous paraissent cliniquement être au stade de

dyskératose ou d'épithélioma superficiel encore intra-épidermique. Cependant 2 éléments au moins paraissent avoir dépassé ce stade et sont le siège d'une exulcération recouverte d'une croûte. On applique de la radiothérapie de contact sur les 2 lésions de la tempe (3 000 r) et sur 12 champs répartis sur le membre supérieur et l'épaule (2 500 r) ainsi que sur 4 champs dorsaux.

On retrouve enfin sur le flanc gauche un aspect de perles de basocellulaire pigmenté, récidive en bordure de la cicatrice de radiothérapie de la lésion de 1962. La biopsie est confirmative : (n° 880-63)

"L'épiderme est aminci et en divers points bourgeonnant par la base de petites zones d'épithélioma basocellulaire."

On l'enlève par électro-dissection.

Ces éléments nouveaux siègent tous sur le tronc et les membres supérieurs à l'exception de deux éléments de dyskératose situés à la tempe droite. Le scrotum et les membres inférieurs sont intacts. Une très légère adénopathie axillaire gauche est considérée comme banale.

EN CONCLUSION/:

Cet ouvrier vigneron a présenté :

- en 1942, une kératodermie palmo-plantaire avec clous cornés.
- en 1960, un épithélioma spinocellulaire de l'aisselle.

- En 1962, un tableau d'épithéliomatose multiple avec 19 localisations allant de la dyskératose pré-épithéliale à l'épithélioma confirmé, dont un seul est basocellulaire.

- En 1963, on découvre une trentaine d'éléments nouveaux dyskératoses ou épithéliomas intra-épidermiques dont 2 sur la tempe droite avec une récurrence de l'épithélioma basocellulaire.

Il déclare avoir utilisé des composés arsenicaux de 1940 à 1950. Il s'est donc écoulé 18 ans entre les premiers signes cutanés d'arsenicisme chronique et la première manifestation dégénérative.

▢ B S E R V A T I O N VI.

(N° 7.463 de la Clinique Dermatologique)

Mr DUB Jean, 53 ans, cultivateur à CERCIE (Rhône), a présenté en 1941, après utilisation d'arsenic pulvérulent et liquide, une intoxication arsenicale reconnue comme professionnelle.

Elle fut assez massive et aiguë puisqu'elle a entraîné un tableau clinique comportant une polynévrite des membres inférieurs dont la séquelle actuelle est l'abolition des réflexes achilléens, des céphalées et des troubles visuels rattachés à une conjonctivite, une érythrodermie avec atteinte sévère de l'état général, température élevée, oligurie et surtout, associé, à un prurit intense, un ictère avec oedèmes, ascite ponctionnée (3 litres), le tout ayant duré 6 mois, enfin une kératodermie

palmo-plantaire qui persiste depuis, particulièrement intense aux mains.

- En Mars 1943, les dosages d'arsenic avaient montré dans
 - les cheveux : 3 mg/ 100 gr
 - débris cornés d'origine plantaire : 5 mg/100 gr.

C'est en 1958 qu'apparaît une petite lésion végétante, de type verruqueux, latéro-sternale gauche, qui est enlevée par électro-coagulation. Ce n'était que le premier élément d'un épithéliomatose actuellement multiple.

En effet, quand le malade est vu pour la première fois à la Clinique Dermatologique en Mars 1963, il est porteur de modifications cutanées diverses : il associe une kératodermie arsenicale palmo-plantaire cloutée, particulièrement intense à une épithéliomatose multiple comportant dans le dos, 2 gros éléments de la taille d'une orange sur le médus gauche, un élément ulcérovégétant et un de même type dans la gouttière rétro-malléolaire gauche ainsi qu'un au niveau de la face antérieure du thorax.

Histologiquement, les trois biopsies faites sur des éléments cliniquement dégénérés ont montré des épithéliomas de type spinocellulaire (N°s 152-63)

- Epaule droite :

"Epithélioma intra-épidermique suspendu de type cellulaire non kératinisant".

- Epaule Gauche :

"Croûte para-kératosique ; au-dessous, épithéliomatose spino-cellulaire intra-épider-

mique massive et limitée".

- Dos :

"Epithélioma spino-cellulaire nettement kératinisant et envahissant en profondeur".

Il faut signaler, sur le plan clinique, que ce malade, outre les éléments de Kérato-dermie palmo-plantaire et des éléments en voie de dégénérescence, présentait sur le thorax de multiples papules, d'aspect inflammatoire et très discrètement kératosique.

Nous avons pratiqué la biopsie d'un de ces éléments (N° 352-63). Elle a montré :

"Epiderme très ramanié avec vésicules desséchées volumineuses, puits eczémateux, exocytose. Toutefois en profondeur on note d'assez nombreuses cellules dyskératosiques ; le derme superficiel très oedémateux est le siège d'une intense infiltration de type histiomonocytaire.

La lésion est essentiellement de type inflammatoire et irritatif, mais on doit noter la dyskératose et les troubles de l'architecture de type pré-épithéliale".

On peut se demander si ces petites papules ne représentent pas un stade inflammatoire qui précéderait la dégénérescence. L'intense réaction inflammatoire dermique s'accompagne en effet déjà de quelques modifications de ce type qui aboutissent ultérieurement à une dyskératose pré-épithéliale proprement dite, puis à une lésion franchement épithéliomateuse.

Nous avons également fait la biopsie d'un élément de kératodermie arsenicale simple qui montre l'aspect suivant (N° 561-63) :

"Hyperkératose considérable, au-dessus d'un corps muqueux relativement peu épaissi mais papillomateux ; il existe des cheminées d'orthokératose alternant avec des cheminées de parakératose ; la granuleuse est d'épaisseur très irrégulière, tantôt épaissie jusqu'à 8 à 10 couches, tantôt amincie et même absente par endroits ; les zones d'épaississement de la granuleuse correspondent aux cheminées d'orthokératose, les zones d'amincissement ou de disparition aux cheminées de parakératose.

Dans le derme dont malheureusement on ne voit qu'une mince couche superficielle, il existe une petite infiltration histiomonocytaire péri-vasculaire".

Le reste de l'examen à cette époque montre des éléments divers :

- d'abord une atteinte hépatique avec hypertrophie douloureuse et perturbations de l'électrophorèse sur papier du sérum :

Protéines totales	66g/litre
Albumine	42%
Alpha 1 globulines	6
Alpha 2	12
Béta	18
Gamma	22

dans le sens d'une diminution des albumines et augmentation de toutes les fractions globuliniques.

Il avait d'ailleurs été pratiqué une laparoscopie par le Dr. TOLOT qui nous adressait ce malade : il n'avait rien été observé de suspect.

Par ailleurs, une bronchoscopie avec aspiration n'avait rien montré de malin, seulement (N° A. 6493)

"un fragment important de métaplasie malpighienne kératinisante sans régénérescence à ce niveau"

Les taux de carotène et de vitamine A sont normaux (86 gammas et 146 U.I. %).

Quant au dosage d'arsenic dans les cheveux, il est de 0,2 mg pour 100g tandis que l'arseniurie atteint 0,25 mg par 24 heures. On a également dosé l'arsenic dans la tumeur de la région deltoïdienne enlevée par électrodissection large : 5/100 de mg pour 100 grammes.

Au point de vue thérapeutique le malade reçoit pour la kératodermie 18 perfusions de tétracémate. L'arseniurie stable aux environs de 12/100 de mg monte fugitivement après trois jours de traitement à 16/100 mg.

Mais surtout on entreprend le traitement radiothérapique des épithéliomas : dans un premier temps, 5 champs (cheville et médus gauche, thorax, et 2 champs dorsaux droit et gauche) reçoivent 1.400 r de radiothérapie à visée anti-inflammatoire. Au moment de la seconde série, deux mois plus tard, est apparu un épithélioma de la plante du pied droit qui bénéficie ainsi que 3 autres champs (auriculaire, poignet et bras gauche) d'une irradiation de 1.400 r par champ.

Enfin en Août 1963, le malade est revu pour une tumeur en regard du 5e espace dorsal qui n'avait pas été jugulée par la dose relativement faible de radiothérapie. Elle est très hémorragique, nécrotique, douloureuse. Le malade se plaint par ailleurs de dyspnée d'effort et d'insomnie ; on remarque que l'abdomen est distendu, et le

foie palpable.

On reprend le traitement sous forme de radiothérapie de contact, pour les champs thoraciques (9 postérieurs et 11 antérieurs) qui reçoivent 4.500 r, ainsi que les 2 lésions des mains. On y ajoute 19 perfusions de chélateurs.

La tumeur récidivante du dos reçoit 3.600 r de radiothérapie anti-inflammatoire.

Le 20 Octobre 1963, le malade est revu pour une adénopathie axillaire droite; de la taille d'une noix, assez mobile, douloureuse. La ponction (Dr. MOREL) montre :

"Un étalement en voie de nécrose. Nombreuses cellules épithéliales faisant penser à un kyste lympho-épithélial, mais à côté, présence d'éléments nettement néoplasiques comme on en rencontre dans les métastases d'épithélioma spino-cellulaire".

On fait pratiquer un curage ganglionnaire chirurgical que l'on complète par radiothérapie profonde actuellement en cours.

L'examen histologique N° 873-63 confirme qu'un des ganglions est envahi par un épithélioma spino-cellulaire, les autres sont inflammatoires.

Par ailleurs, depuis Août, il n'y avait pas eu de cicatrisation complète de la tumeur ulcérée du dos à droite qui a cependant considérablement diminué (3cm x 2,5) mais il y a une récidive au niveau du médius gauche. Il reçoit 400 r de radiothérapie de contact sur 8 champs ré-

partis sur le membre supérieur.

Il persiste une dyspnée d'effort, mais la radiographie pulmonaire est normale. Le foie est hypertrophié mais le taux de prothrombine est à 100% et les tests hépatiques normaux. A l'électrophorèse su sérum, légère augmentation des alpha 2 globulines. L'éthylisme persiste à 1 litre par jour et l'état neurologique est inchangé. Le bilan hématologique est normal.

Au sujet des conditions d'intoxication, le malade précise qu'il travaillait 5 hectares de vignes et manipulait pour les traiter environ 12 Kg d'arséniate de plombou d de chaux associé à du Cuivre. La vaporisation à l'aide de la vaporisatrice de Vermorel, à pied, à deux personnes durait plus de trois semaines. Actuellement, il faut avec le cheval un jour et demi mais bientôt l'emploi du tracteur réduira ce temps à moins d'une journée. Le malade reconnaît n'avoir jamais pris de précautions spéciales lors du brassage et de la vaporisation.

En CONCLUSION

- Ce cultivateur a utilisé de l'arséniate de chaux depuis 1938 environ et l'exposition a pris fin.

- Quand en 1941, il présenta un tableau d'intoxication arsenicale grave avec :

- polynévrite
- érythrodermie
- atteinte hépatique avec ictère, ascite, oedèmes
- kératodermie palmoplantaire.

- En 1958, on enlève une lésion verruqueuse du tronc, non vérifiée histologiquement.

- En 1963, on observe :

1) - quatre épithéliomas spinocellulaires (dont 2 au niveau du tronc) et des éléments papuleux de type inflammatoire. Malgré le traitement, il présentera une nouvelle localisation, 2 récidives locales et un envahissement ganglionnaire.

2) - au point de vue hépatique : on a la surprise de constater qu'

il ne persiste qu'une hypertrophie douloureuse sans modifications à la laparoscopie
le taux de prothrombine et les tests hépatiques normaux
une légère perturbation à l'électrophorèse.

3) - Le bilan hématologique est normal

4) - malgré quelques manifestations de dyspnée d'effort, il n'y a pas de signes suspects à la radiographie

On note que les dosages d'arsenic avaient montré :

. en 1943, contemporains de l'intoxication, un taux franchement anormal dans les cheveux et débris cornés plantaires, tandis qu'en

. 1963, lors de la dégénérescence, il sont redevenus normaux.

L'intervalle libre entre la première manifestation d'arsenicisme (ou l'arrêt de l'intoxication) et la première manifestation dégénérative est au minimum de 17 ans, l'épithélioma confirmé ayant été constaté en fait après 22 ans.

L'INTOXICATION ARSENICALE ET SA

CANCERISATION

D'après ces observations et celles tirées de la littérature, on peut ainsi présenter l'évolution pathologique :

- un premier acte où se produit l'intoxication durable ;
son début peut en avoir été :
 - soit aigu et manifeste,
 - soit insidieux et progressif.
- un intervalle libre où le sujet
 - soit guérit entièrement
 - soit présente des signes d'arsenicisme chronique.
- un dernier acte où :
 - sur un fond de manifestations cutanées d'arsenicisme chronique apparaissent les phénomènes dégénératifs.

PREMIER ACTE : L'INTOXICATION ARSENICALE DURABLE

Le développement du cancer arsenical est fréquemment, souvent pendant de nombreuses années, précédé par des manifestations non malignes d'arsenicisme; quelques unes d'entre elles semblent être sans relation directe avec l'origine de la malignité alors que d'autres, essentiellement les kératoses, sont souvent à l'origine de dégénérescences, et ont donc été considérées comme de vraies manifestations pré-cancéreuses.

Devant un malade porteur d'épithéliomatose multiple superficielle, sur quels signes actuellement observables ou sur quels antécédents peut-on affirmer que 10 ou 20 ans auparavant, il y a eu intoxication arsenicale ?

I - AU POINT DE VUE CLINIQUE.

1 - Symptomatologie -

A. - La mélanodermie est un signe dont on ne saurait trop souligner l'importance. Dans sa thèse, PETIGNY estime sa fréquence à 82 %. Pour le Professeur THIERS, qui a assisté aux premières intoxications, elle est pratiquement constante et ceci d'autant plus que, pendant une période d'au moins 4 à 5 ans, on constatait une pigmentation habituellement inter mammaire chez pratiquement tous les viticulteurs du Beaujolais venant consulter pour une raison médicale quelconque. Par ailleurs, elle paraît durable puisque nous l'avons observée 2 fois (II et III) chez des sujets avec kératodermie palmo-plantaire et porteurs d'une dégénérescence

néoplasique.

Cliniquement, il s'agit d'une pigmentation diffuse de couleur grise, brunâtre ou même noire qui donne à la peau un aspect crasseux "sur laquelle se répartissent d'une manière plus ou moins régulière, de petites taches achromiques" ; en bref, l'aspect tigré qui lui est classique dans la poikilodermie. Il est également durable puisque nous l'avons noté chez notre malade I. Les auteurs allemands le désignent par le terme de leucomélanodermie.

Elle atteint tout le corps, tête et cuir chevelu exceptés. Elle se localise de préférence aux parties couvertes où on la retrouve dans les formes discrètes : ce sont les régions non exposées du thorax, le sternum, le mamelon, la région inguino-périnéale. Ce n'est que dans les formes majeures que l'on a constaté l'atteinte de la face qui est, dans la grande majorité des cas, respectée. Elle est, nous l'avons remarqué, de beaucoup plus fréquentée dans les observations allemandes. On regrette, avec NEUBAUER, l'imprécision de nombreuses observations. On s'est rendu compte enfin que seules des mélanodermies notoires attireraient l'attention du malade, et que les formes discrètes passaient même totalement inaperçues. Par contre, les muqueuses ne sont jamais pigmentées.

Elle peut s'accompagner d'un aspect pytiriasiforme (TELLO), acrodynique des extrémités que nous-mêmes n'avons jamais observés. Son évolution spontanée va en s'aggravant. Elle apparaît, pour TELLO, dans 30 % des cas, associée dans un cas sur trois à la kératodermie.

B - Les modifications les plus importantes précédant l'apparition de cancer arsenical sont de loin les KERATOSES.

Elles surviennent spécialement sur les paumes et les plantes, mais peuvent être trouvées n'importe où sur la surface cutanée.

-Symptôme majeur, le plus constant, à valeur pratiquement pathognomonique d'intoxication arsenicale chronique, la kératodermie palmoplantaire décrite par WILSON en 1871 est souvent révélatrice de l'intoxication.

Nous l'avons observée chez tous nos malades ainsi que chez la femme et la fille de celui de l'observation I, à l'état isolé chez cette dernière.

Son absence chez les vigneronns observés en Champagne par BAURHENN permet d'affirmer le caractère minime de l'intoxication arsenicale. Elle est toujours présente dans les observations allemandes publiées.

C'est anatomiquement une augmentation d'épaisseur de la couche cornée au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds; surtout du talon et du bord externe. Cette hyperplasie peut être modérée ou considérable mais elle repose toujours sur un épiderme normal.

Elle est en règle symétrique, mais parfois n'intéressant que les paumes ou les plantes. (NEUBAUER)

Son début est souvent insidieux, et considéré par le malade de milieu rural comme de simples callosités.

Dans sa forme diffuse, elle s'organise en nappe kératosique dure, gênant les mouvements au point que certains sujets l'entaillent au rasoir. Elle est de teinte jaune, volontiers cireuse, mais parfois normale. Sa surface est lisse dans son ensemble, parcourue de sillons dont certains répondent aux plis normaux de la région. Des fissures peuvent survenir.

Mais surtout peuvent apparaître de petites surélévations cornées, parfois grisâtres, de 2 à 5 mm de diamètre, véritables petits "clous", saillant de la couche de kératose. Ils sont fréquemment situés sur l'éminence thénar et les bords latéraux de la main, sur les racines ou sur les surfaces latérales des doigts, parfois également sur le dos des articulations des phalanges. Au niveau des pieds, les lieux de prédilection sont les talons et les orteils. Les éléments de cette kératodermie ponctuée sont d'ailleurs en leur début décrits par TELLO comme "plus palpables que visibles".

Des modifications kératosiques peuvent également survenir en d'autres parties du corps : ces dyskératoses au niveau des extrémités des membres, au niveau du dos, du thorax, en particulier au niveau des mamelons qui sont fréquemment engainés par un enduit séborrhéiques épais, crouilleux, semblent par contre d'apparition plus tardive. Quoique très difficiles à faire préciser.

Certains auteurs (G. NEUBAUER) pensent pouvoir distinguer sur le plan clinique et surtout dans leur

évolution histologique, des éléments dyskératosiques situés d'une part au niveau de l'extrémité distale des membres et d'autre part au niveau de leur extrémité proximale et de l'ensemble des parties couvertes.

Au niveau du tronc, des petites tumeurs verruqueuses et molles, à la limite de la visibilité risquent d'être confondues avec les taches achromiques. BRAUN les différencie par observation à la loupe sous lumière rasante ou mieux encore par examen à la loupe de l'empreinte dermographique qui donne une image en miroir....

ULLMANN décrit à côté des petites verrues, de petites formations ampullaires, de taille moindre, correspondant pour lui aux "warts and corns" de HUTCHINSON ...

L'apparition de l'hyperkératose est le plus souvent contemporaine du contact avec le toxique mais elle peut apparaître bien après la suppression de l'intoxication (Obs. III : 2 à 3 ans) (Idem NEUEAUER); dans l'observation IV, elle semble être en rapport avec l'intoxication médicamenteuse.

Sa date d'apparition s'est révélée très difficile à faire apprécier par nos malades.

Quoiqu'il en soit, les kératoses cornées multiples surtout dans la forme ponctuée au niveau des paumes et des plantes sont d'une fréquence telle dans l'intoxication arsenicale chronique que leur seule présence permet d'affirmer le diagnostic d'arsenicisme même dans les cas où manque toute notion d'ingestion du toxique (FRANSEEN et TAYLOR, 1934 - MONTGOMERY et WAISMAN, 1941).

Elles peuvent soit rester stationnaires, rarement regresser spontanément après l'arrêt de l'intoxication (MONTGOMERY, 1931). Mais surtout certaines d'entre elles seront le siège de modifications progressives qui vont finalement donner naissance à une tumeur maligne. MONTGOMERY déclare que sur ses 85 cas de kératoses arsenicales, 20% ont évolué vers la dégénérescence.

Donc, associées à une tumeur maligne, ces modifications kératosiques, présentes pour NEUBAUER dans 81 à 93% de tous les cas de cancer arsenical, en pratique orientent fortement si ce n'est signent l'étiologie.

C - On retrouve en général facilement la trace, si elle a existé, de la polynévrite arsenicale : polynévrite sensitivo-motrice, par atteinte du neurone périphérique. Son début est distal avec une topographie volontiers symétrique, atteignant surtout les extenseurs et son évolution habituellement régressive. Sa séquelle fréquente est l'abolition isolée des réflexes tendineux (I, IV) qui garde sa valeur parfois précieuse, de signe rétrospectif (IV) en l'absence de manifestations aiguës.

D - D'autres symptômes, bien que moins fréquents, méritent d'être recherchés car ils peuvent grossir le faisceau de présomptions :

a) - C'est le malade lui-même qui a pu remarquer une chute de cheveux.

Une malade de PETIGNY accusait même l'arsenic de lui avoir déchaussé et fait tomber les dents.

Les ongles se sont modifiés, devenus fragiles, striés, épaissis.

b) - On ne négligera surtout pas l'existence d'épisodes "bronchitiques" : catarrhe chronique, pharyngite, laryngite, toux fréquente avec ou sans expectoration (l'observation de GUICHARD et ROCHE associe syndrome bronchorrhique et bronchiectasies visibles après injection de lipiodol). Ces manifestations n'ont pas inquiété la malade ni même son médecin bien qu'ils apparaissent dans presque tous les cas chez des hommes jeunes. Ces symptômes sont souvent présents dans les observations des vigneronns allemands (KOELSH. 1958).

c) - Un syndrome digestif transitoire a pu se manifester et être retrouvé par un interrogatoire soigneux, sous forme d'épisodes diarrhéiques.

d) - On peut classer dans cette rubrique, le syndrome "gros foie ascite régressive" dont parlait PETIGNY : bien connu des praticiens du Beaujolais qui avaient signalé de nombreux malades chez lesquels ils avaient diagnostiqué une cirrhose de Laënnec avec ascite, ponctionnée à plusieurs reprises et qui, contrairement au pronostic réservé qu'ils avaient porté, s'asséchèrent et ne conservèrent qu'une hypertrophie du foie, parfois légère. Un seul dosage d'arsenic dans du liquide d'ascite a été pratiqué ; il avait montré 14/100 de mg par litre. Les quantités de vin absorbées par ces malades laisseront toujours subsister un doute sur la réalité de la cirrhose arsenicale. Nous possédons cependant un exemple récent identique (VI.) où l'entourage et le médecin traitant rejettent l'étiologie éthylique (EB. 1).

Les cirrhoses ont été décrites après arsénothérapie (NB. 2), pour psoriasis ou syphilis, et, en moins grand nombre, dans le cadre d'intoxications accidentelles (NB. 3) ou professionnelles.

Cette action hépato-toxique semble avoir revêtu un caractère massif chez les vigneronns allemands : les témoignages sont multiples, tel celui de KOELSH qui estime qu'autour des années 30, 25% des malades qui venaient consulter avaient une cirrhose du foie, et même que, dans la population vigneronne de plus de 40 ans, ce chiffre atteignait 50%. Enfin la moitié de la mortalité était due à la cirrhose.

EN 1940, Von PEIN a repris 113 cas de viticulteurs se servant d'insecticides arsenicaux, et tous porteurs de manifestations cutanées arsenicales : il a trouvé parmi eux 73 fois une augmentation de volume du foie. Il suggérait que l'arsenicisme puisse être à l'origine de cirrhoses.

De même, sur 80 cas d'arsenicisme chronique rapportés par KOELSH (1958), plus de 60% avaient une atteinte hépatique grave qui cliniquement allait de l'hépatomégalie avec subictère (1/3) à la cirrhose du foie (2/3) s'accompagnant 1 fois sur 2 d'ascite et de signes de stase. Il signale des hémorragies surtout œsophagiennes, parfois gastriques et la fréquence d'hémorroïdes.

Notes. 1. Cette action toxique de l'arsenic sur le foie est retrouvée expérimentalement chez le lapin où elle provoque fibrose hépatique ou nodules hyperplastiques multiples et dégénérescence graisseuse, mais on connaît la fréquence des lésions hépatiques chez le lapin, soit d'allure primitive, soit par coccidiose...

2. HUTCHINSON, 1895 ; SPURROCK, 1900 ; STOCKMAN 1921, BALRIDGE, 1934 ; WADE et FRAZER, 1953.

3. REYNOLDS. 1900. intoxication par la bière contenant de

QUANT à RHEINHART en 1943, il trouve 195 cas d'atteinte hépatique sur 325 cas d'arsenicisme chronique. Ils se répartissent à peu près également en hépatomégalie, atteinte fonctionnelle et cirrhose, tandis que 16 autopsies mettent en évidence 12 cirrhoses de type Laënnec, des cirrhoses hypertrophiques et une cirrhose pigmentaire.

De la même façon, HARREIN et HEINLEN ont dénombré 70% d'atteinte hépatique chez les vigneron^s de la Moselle. Par rapport à la cirrhose éthylique, ils reconnaissent à la cirrhose arsenicale de donner moins de résultats positifs dans les tests de Takata et Hara, la galactosurie provoquée, la bilirubinémie et l'élimination d'urobiline. Le foie arsenical a une tendance évolutive régressive avec assèchement de l'ascite. Elle frapperait des sujets plus jeunes (30 à 60 ans) que ne le fait la cirrhose de Laënnec.

e) - Enfin, ont été signalées des atteintes du parenchyme rénal (albuminurie, hyperazotémie modérée et dans un cas (VI.) phase d'oligurie transitoire) à côté de lésions du système hématopoïétique (anémie, leucopénie, éosinophilie) non observés par nous, non plus que la fréquence des troubles circulatoires périphériques sur lesquels insistent les auteurs allemands (KOELSH, 1958 ; STRAUBE 1939, etc..) ainsi que HUEPER 1962.

f) - Un de nos malades (VI.) enfin, a présenté dans la scène initiale une érythrodermie.

2) - Formes Cliniques

Tous ces symptômes peuvent se trouver réunis pour réaliser la forme complète, en général grave.

Mais ont tout autant de valeur rétrospective soit

- La forme cutanée pure, sans manifestations nerveuses ni troubles des phanères mais avec au premier plan pigmentation et hyperkératose (V), symptômes qui peuvent n'apparaître qu'après l'arrêt de la manipulation du toxique (III.)

- La forme nerveuse pure (Observation III de MANIPOUD) qui correspond cependant plus à une intoxication aiguë).

Mais surtout il faut bien connaître l'existence

- des formes frustes ou latentes particulièrement fréquentes dans ces observations des viti culteurs du Beaujolais, où l'on ne s'inquiète pas de ce que l'on prend pour des callosités des mains ou des pieds, banales dans cette population, ni d'une hyperpigmentation pourtant caractéristique que l'on attribue au travail au grand air, pas plus que d'un syndrome bronchitique tenace. Souvent les phanères sont indemnes et l'attention du médecin peut être attirée par la découverte d'une abolition des réflexes tendineux qui reste inexpliquée.

II - AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE.

La connaissance du cycle de l'arsenic dans l'organisme permet de comprendre où et dans quels délais on peut rechercher sa présence et ce que l'on peut attendre d'une technique de Laboratoire.

L'arsenic a comme caractéristique de s'accumuler et de s'éliminer de façon prolongée, discontinue, intermittente et capricieuse.

Tous les énonctoires éliminent l'arsenic :

Cependant on le trouve, dans l'urine, de façon importante que pendant un très bref délai de 6 à 7 jours, après quoi il diminue considérablement ; mais ici encore, l'élimination se fait par crises capricieuses, irrégulières, séparées par des intervalles libres, sans que l'on soit capable d'en saisir les raisons.

Lors d'une intoxication aiguë, tous les viscères en contiennent, mais au stade d'intoxication chronique ancienne, interrompue depuis plusieurs années, comme les cas qui nous intéressent, les résultats sont difficiles à interpréter, étant donné la grande fréquence des composés arsenicaux dans les trois règnes. On obtient des valeurs qui peuvent être en relation avec une absorption normale.

La seule recherche valable est celle où le composé arsenical s'est lié aux groupements sulfhydryl (-SH) des protéines et avant tout des kératines. L'As. sera éliminé avec elles par les éléments kératinisés : cheveux, ongles et peau. Théoriquement, connaissant la vitesse moyenne de pousse des phanères, on avait suggéré que l'on pouvait même dater l'intoxication ; en fait, nous y insistons, l'élimination de l'arsenic est capricieuse, irrégulière en vitesse et quantité d'élimination, ce qui rend abusives beaucoup d'affirmations ou d'interprétations théoriques.

A la suite d'un travail personnel, MONTGOMERY et WAISMAN (1941) avaient insisté sur la connaissance imparfaite que nous avons des modalités de distribution de l'arsenic dans les tissus et ils soulignaient, avec exemples à l'appui, aussi bien les résultats négatifs des prélèvements dans les phanères dans des cas où l'ingestion était connue, que la dissociation possibles de dosages dans les cheveux d'une part, la peau et les ongles d'autre part. Les auteurs anglosaxons utilisent fréquemment la méthode histochimique d'OSBORNE (1925) d'ailleurs plus qualitative que quantitative.

BUCHANAN considère comme physiologiques les taux suivants qui nous ont servi à interpréter les résultats de nos dosages effectués selon la méthode de CRIBIER :

:			:
:	Urine	0,013 à 0,33 mg/Litre	:
:	Sang	0,09 à 0,50 mg/Litre	:
:			:
:	Cheveux	0,5 à 2,1 p.p.m. soit 0,05 à 0,21 mg/100 gr.	:
:	Ongles	0,85 à 3,5 p.p.m. soit 0,085 à 0,35 mg/100 gr.	:
:	Mains		:
:	Pieds	0,52 à 5,6 p.p.m. soit 0,052 à 0,56 mg/100 gr.	:
:			:

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Obs.	Date	Cheveux mg/100 gr	Urines		Débris cor- nés plan- taires en mg/100 gr
			Mg/Litre	Taux maximum après chélateurs mg/24 heures	
I	1958	1,60	Indosable	0,08	_____
II	1959	_____	Nul	0,156	_____
III	1959	Traces indos- sables	_____	0,08	_____
IV	1942	Traces Physiologiques	_____	_____	_____
V	—	_____	_____	_____	_____
VI	1943	3 mg	_____	_____	5 mg
	1963	0,2 mg	0,25	0,16	_____

Cela nous permet d'affirmer la présence pathologique d'arsenic dans le cas de trois prélèvements sur 14 :

Obs. I : Cheveux 1,60 mg/100 gr. C'est le seul dosage contemporain de la dégénérescence néoplasique (1958) .

qui ait conservé un taux élevé 16 ans après l'arrêt de la manipulation.

Obs. VI. : en 1943 , on avait trouvé :

ongles des pieds : 5 mg / 100 gr

cheveux 3 mg / 100 gr

alors que, lors de la dégénérescence, vingt ans plus tard en 1963, le taux dans les cheveux n'était que de 0,2 mg /100 gr.

On a essayé d'augmenter l'élimination de l'arsenic accumulé dans l'organisme de deux façons différentes. En effet, à priori, on peut :

1) Essayer de chélater l'As par l'intermédiaire d'un chélateur non toxique et qui a fait ses preuves dans l'intoxication saturnine : l'acide éthylène diamine ou E.D.T.A. ou VERSENE.

2) Débloquer les fonctions SH intoxiquées par l'arsenic en fournissant des corps riches en groupements thiol. Nous en avons deux à notre disposition :

- Le B.A.L. (British Anti Lewisite) qui est un glycérol dont les deux fonctions alcool primaire ont été remplacées par une fonction -SH.

- Les thiomalates, qui sont de l'acide malique dont une fonction alcool a été remplacée par une fonction SH.

La pratique a montré que les chélateurs sont

inefficaces et que l'on doit plutôt avoir recours aux détoxicants à fonction thiol malgré les réactions digestives que ces corps suscitent.

Enfin, si la méthode de CRIBIER est un dosage colorimétrique classique, sa technique reste délicate et ses embûches n'avaient pas été cachées par PETIGNY.

A notre avis : la règle reste encore valable que le laboratoire peut apporter un élément de certitude à la clinique, en particulier quand intervient un problème de réparation, mais s'il est défaillant, la clinique et les antécédents professionnels doivent conserver toute leur valeur.

III - LES CIRCONSTANCES D'INTOXICATION.

Lorsque l'on connaît le genre de vie des viticulteurs de cette région, deux étiologies viennent à l'esprit :

- La manipulation des arsenicaux, sur laquelle insiste MANIPOUD (1943),

- La consommation exagérée quoique considérée comme "normale" en cette région, de vins renfermant des teneurs élevées d'arsenic (PETIGNY, 1944).

Nous avons longuement interrogés nos malades ou leurs familles, pour essayer de nous faire une opinion sur les cas qui nous étaient soumis.

1 - La manipulation des arsenicaux -

A - Les composés arsenicaux possèdent une action élaactive-ment toxique pour certaines larves d'insectes nuisibles en agriculture : au premier rang de ceux-là viennent le Doryphore et ce que l'on désigne sous le nom de Ver de la Grappe. La toxicité de l'As pour l'homme en avait déjà fait interdire leur emploi comme l'atteste une Ordonnance Royale de 1846. Peu à peu tolérés puis introduits à nouveau à cause de leur efficacité inégalée, quoique discutée (POROT, et vignoble champenois étudié par BAURHEIN), ils sont uti- lisés en Beaujolais depuis 1930, dans la lutte contre le Ver de la Grappe dont une épidémie a déferlé sur le vigno- b le de 1939 à 1943 suivant les localités. La lutte contre le Doryphore dans cette région ne mérite pas, en pratique, que l'on s'y arrête.

Les insectes les plus redoutables sont par ordre décroissant la Cochylis Ambiguella, ver ou teigne de la grappe, lépidoptère de la famille des tortricidés, papillon jaune à bandes brunes qui pond vers la fin du mois d'avril sur les jeunes grappes. Les chenilles, d'abord blanches, vident les fleurs ; c'est le ver de la fleur. Elles devien- nent ensuite rosées puis rouges d'où leur nom à ce stade de ver rouge ou ver coquin. Vers la fin du mois de juin, elles s'entourent d'un cocon brun et au début du mois d'Août, apparaît la seconde génération. Les chenilles vi- dent les grains, et après la vendange se glissent dans la fissure des écorces où elles hibernent.

L'Eudémis (Polychrosis Botrana), à ailes brunes et gris-bleuté, donne trois générations par an. En Mai, juillet et fin Août, au crépuscule, les insectes, en vols

pendent sur les sarments et les feuilles et surtout sur les grappes. Les chenilles entourent celles-ci de fils soyeux et s'attaquent aux grains qu'elles perforent et qui pourrissent.

La Pyrale (*Cenophtiria Pilleriana*) donne des larves qui s'attaquent plutôt au printemps aux bourgeons et aux feuilles. On la détruit en général par échaudage des ceps. On peut la rapprocher de l'Altise (*Altica Ampelophaga*), petit puceron qui s'attaque surtout aux feuilles et aux jeunes pousses et qui est très sensible à l'arsénio.

B - La nature exacte des arsenicaux utilisés pendant cette période est difficile à faire préciser par les utilisateurs eux-mêmes. De toute façon, ils nous ont à plusieurs reprises affirmé que l'augmentation de l'utilisation des composés arsenicaux n'avait rien à voir avec la pénurie de cuivre due aux restrictions de la guerre : en réalité, on a toujours eu recours aux propriétés fongicides (contre le mildiou) du sulfate de cuivre que l'on associe, de tout temps, au composé arsenical auquel on demande une action insecticide bien déterminée. Par ailleurs, il ne semble pas prouvé que l'on ait utilisé plus d'arséniate de chaux, plus de soluble donc plus toxique, que d'arséniate de plomb par pénurie de plomb.

Dans nos observations, 2 cultivateurs déclarent avoir toujours utilisé de l'arséniate de plomb, tandis que les deux derniers ne peuvent absolument pas préciser la nature de la poudre employée (ouvrier agricole). Dans cette région, certains se servaient d'arséniate d'alumine.

Preuve de la fragilité des témoignages, les intoxiqués observés pendant la guerre par le Pr. THIERS affirmaient tous exactement le contraire : pour eux,

1) - on leur avait procuré de l'arséniate faute de bouillie cuprique,

2) - on ne les avait jamais avertis du danger de l'arséniate de chaux, que,

3) - disaient-ils, on avait pratiquement substitué aux ingrédients dont ils avaient l'habitude de se servir.

C - Mode d'emploi

Dans le mélange cupro-arsénical, les proportions habituellement efficaces sont les suivantes pour environ 100 litres d'eau : 2 à 3 kg de sulfate de cuivre que l'on "neutralise" par de la chaux, 500 gr d'arséniate de plomb, un verre de "Novémol", mouillant à base d'alcool terpénique.

Il faut environ 10 hectolitres à l'hectare, correspondant donc à 5 kg de composé arsénical. La vaporisation, à pied, demande environ 15 jours. En pratique, pour essayer d'obtenir un meilleur résultat, les concentrations sont très souvent forcées, non seulement sur le plan individuel mais sur le plan des habitudes locales et peuvent varier du simple au double entre Fleurie et Beaujeu par exemple (cité par PETIGNY). Certains par ailleurs, augmentent la dose de chaux et obtiennent une solution très alcaline dont l'action ne peut qu'altérer les barrières physiologiques. L'adjonction de mouillants faciliterait la pénétration pulmonaire et cutanée.

Tous les observateurs et nous-mêmes avons relevé un manque évident de précautions lors des contacts avec ces produits : un seul de nos malades (IV) s'est soucié de règles élémentaires d'hygiène : se brosser les mains avant les repas, faire attention de ne pas soulever de poussière lors du délayage du composé arsenical qui était alors livré en sacs de poudre (toutes nos observations), ne pas fumer ni boire sur les lieux du travail ne pas s'essuyer la bouche avec le dos de la main souillée du produit, ne pas vaporiser les jours de vent.

Pour nos autres viticulteurs ou ouvriers agricoles, le délayage se faisait en général avec un bâton, mais on sait que beaucoup le faisaient à main nue. Les quantités manipulées étaient à la longue importantes, de l'ordre de 50 à 100 kg. d'arséniate par an.

La vaporisation à la pulvérisatrice de Vermorel se fait devant l'opérateur qui marche, qui soulève les feuilles pour atteindre la grappe. Même en admettant qu'il n'y ait pas de changement de vent, l'opérateur est très près d'un brouillard de poussière liquide qui se dépose sur lui avec la teinte caractéristique que donne le cuivre. Ces conditions de travail et les fuites de l'appareil, très fréquentes, expliquent que les vêtements soient rapidement imprégnés, en particulier le dos et les poignets.

On relève fréquemment l'habitude de fumer en travaillant après avoir soigneusement roulé sa cigarette et il est habituel de manger le casse-croûte sans lavage de mains, de boire après avoir essuyé le goulot avec la paume de la main imprégnée évidemment de solution cupro-arsenicale.

1) - Les voies d'absorption.

Elles ont donc été aussi bien l'inhalation au stade de poussière solide puis liquide, et si la taille des gouttelettes en arrête le maximum au rhino-pharynx, d'où elles seront ensuite dégluties, on ne peut exclure formellement qu'il n'y ait pas pénétration jusqu'à l'alvéole pulmonaire et contact avec la circulation générale ; on a même insisté sur le surcroît de toxicité à cause du non passage par le système hépatique.

L'absorption digestive est certaine ; l'absence de goût de l'arsenic le rend impossible à caractériser, mais le cuivre qui y est adjoint donnerait, nous a dit un observateur, un goût douceâtre dans la bouche si l'on fume.

2) - Le problème du vin

La seconde cause d'intoxication évoquée est celle de consommation excessive de vins provenant de vignes traitées et ayant conservé un taux d'arsenic les rendant impropres à la consommation : Ce problème a été évoqué dans la thèse de pharmacie de PETIGNY. Il faisait remarquer, entre autre, que légalement la vaporisation doit cesser au moins 2 mois avant la vendange. Nous doutons que, dans de petites exploitations, cela fut absolument respecté.

D'après les travaux de JAULMES (1942) on admet les taux suivants :

- moins de 0,10 mg d'As/1.000 : vin normal et parfaitement propre à la consommation.

- entre 0,1 et 1 mg. : vin arsenical mais non impropre à la consommation.

- au-dessus de 1 mg. : vin dangereux.

A - En BEAUJOLAIS :

PETIGNY a mis en évidence que le traitement arsenical se traduit par des doses d'As de 10 à 40 fois plus élevées que la normale, atteignant, dans ses observations, une moyenne de 2,76 mg/litre. Il considère que même un traitement par un composé arsenical licite (l'arséniat de chaux était légalement interdit à cause de sa trop grande solubilité), effectué en période licite, se traduit par une élévation du taux d'arsenic dans le vin, mais ne s'élevant guère au-dessus de 1 à 2 mg par litre. Pour lui cette teneur serait proportionnelle aux quantités d'arséniates mélangées aux bouillies, comme le prouvent les dosages comparatifs de régions utilisant des concentrations différentes. Cependant, au cours de la vinification, le taux d'arsenic décroît dans le vin de façon très sensible, parfois de 10 à 1. Ceci explique que des raisins traités trop tardivement non lavés par la pluie, comme ce fut le cas en 1942, puissent être toxiques et conservent cette toxicité dans la cuve ou dans le "rapé", second vin fabriqué à partir du reste de la vendange, parfois additionnée de vin de lie, d'eau, de sucre et abondamment lessivée au cours de la seconde fermentation. C'était une boisson de consommation familiale, bue dans l'année et qui n'a en général pas été analysée. Par contre, le vin prêt à la consommation était beaucoup plus acceptable. En fait, ces vins n'étaient véritablement dangereux que s'ils étaient l'objet d'une consommation habituelle et importante.

Il est sûr que ce peut être le cas en BEAUJOLAIS. Nous ne sommes pourtant pas très convaincus que cette cause pût être suffisante pour entraîner des symptômes d'intoxication arsenicale chronique : nous retenons cependant une observation de la thèse de PETIGNY (Obs. II.) concernant une femme, chez qui tout contact professionnel avec l'arsenic était exclu. Par contre éthylique notoire, elle présentait un syndrome polynévritique dont on pouvait contester la participation arsenicale tant qu'elle n'avait pas présenté une mélanodermie avec hyperkératose palmo-plantaire, chute des cheveux, altérations des dents. Dans la récolte de 1942, un échantillon de vin analysé avait montré 2 mg par litre (des dosages dans d'autres vignobles de la région ont montré jusqu'à 8 mg) alors que la récolte de l'année suivante, non traitée, n'en contenait plus que 0,20 mg. Tel est également l'avis de POROT (1938) et des médecins praticiens de la région qui ont attribué les véritables épidémies d'arsenicisme chronique à la consommation de 4 à 5 litres de vin par jour, doses habituelles pour certains qui ingèrent ainsi 14 à 18 mg d'As. par jour pendant des années.

Dans nos observations, 2 malades présentaient un éthylisme indiscutable : l'observation II avait eu une polynévrite à participation éthylique certaine, et l'obs. IV. avouait 3 litres en été, coupé d'eau... Les autres ne semblent pas avoir atteint la consommation dont on parle plus haut. Aucun d'eux n'avait fait doser l'arsenic dans son vin, mais plus d'un se méfiait du vin doux.

B - En ALLEMAGNE :

Une publication de KOELSH en 1958, détaillée, montre que les insecticides arsenicaux employés étaient sensiblement les mêmes que les nôtres, mais avec des concentrations supérieures oscillant, dit-on, de 5 à 50% avec une moyenne d'environ 10%. Au début de son emploi, il était pulvérisé en poudre puis l'usage se répandit de la solution aqueuse cupro-arsenicale, qui était appliquée en mai et juin-juillet, pendant 1 à 3 jours atteignant au maximum 8 à 14 jours dans les grandes exploitations. L'absorption par inhalation et déglutition secondaire était certaine et le manque de précautions aussi notoire que précédemment.

Nous avons été surpris des taux d'arsenic trouvés lors de très nombreuses analyses, telle par exemple la statistique de KOELSH en 1938 sur un grand nombre d'échantillons :

2 à 3 mg par litre	20%
3 à 5	25
5 à 10	17
10 à 14	1,2

et certains ont contenu jusqu'à 24 mg par litre tandis que la boisson familiale contenait 3 à 4 mg en moyenne. Les quantités de boisson absorbées étaient en général importantes, surtout chez ceux travaillant au grand air et l'on comprend, au su de ces chiffres, que KOELSH estime que la quantité d'arsenic absorbée dans le vin est au moins 8 fois supérieure à celle absorbée dans le contexte stric-

tement professionnel. C'est à cette cause que les auteurs semblent rapporter la plus grande morbidité et mortalité observées chez les vigneronns par comparaison avec les intoxications arsenicales en milieu industriel.

C - EN CHAMPAGNE :

Les précisions nous sont apportées par la publication de Von FEIN et BAURRHENN, où ce dernier, en langue allemande relate ce qu'il a observé en Champagne, pendant l'été 1941, où nous supposons qu'il fut militaire.

Par ses soins, 47 Vignerons ont été interrogés qui utilisent depuis 20 ans des arsenicaux contre le ver de la grappe. En fait, l'utilisation décroît par manque d'efficacité. La pulvérisation d'arséniate de plomb, à la dose de 1 kg à 1,5 kg par hectolitre se fait 5 ou 6 fois par an, au plus tard fin juillet. Le produit leur est livré en pâte, et comme il s'agit dans la majorité des cas d'exploitations de 5 à 30 hectares on utilise du matériel motorisé. Le contact moyen est de 15 à 30, jours par an. Par contre, il n'y a toujours pas de précautions car l'arsenic est réputé non dangereux.

Ces viticulteurs ont travaillé dans le vignoble de depuis leur jeunesse et ont utilisé de l'arsenic pendant au moins 10 ans.

Le jus pressé destiné aux appellations "CHAMPAGNE" provient des trois premiers pressages. Le 4ème donne un vin rosé de qualité inférieure auquel on ajoute du sucre et du vin d'Algérie pour obtenir la "rebêche", boisson familiale.

Deux échantillons de ces vins ont été examinés par les soins de l'auteur, et ils n'ont pas révélé de taux anormaux en arsenic. La distillation du moût, même du vignoble familial, est très recherchée et en principe vendue. Enfin la consommation du champenois en vin, boisson domestique et alcool serait dans des limites normales. (1 l de vin rouge par jour et 1/2 à 1 l de boisson familiale).

Sur le plan clinique, l'auteur est formel :
s'il existe chez quelques-uns des signes qui rendent compte d'un contact arsenical (3 colorations brunes sur l'abdomen, 4 hépatomégalies dont une chez un insuffisant cardiaque, l'autre un éthylique, 8 conjonctivites, 6 cas de bronchite chronique, 3 cas d'augmentation de l'urobiline urinaire), il n'y a pas de symptômes typiques et irréfutables signant une intoxication arsenicale chronique comparables aux cas allemands ou même aux nôtres. Enfin, ni les vignerons ni les médecins de la région n'avaient connaissance de cas d'arsenicisme.

Comparant la situation en Champagne et dans les vignobles allemands, l'auteur estime que la manipulation discontinue, irrégulière, même sans précautions n'est donc pas suffisante pour provoquer l'apparition de modifications cutanées qui exigent l'absorption régulière pendant plusieurs semaines. Il conclut, suivant d'ailleurs le sens des publications allemandes, que les quantités d'arsenic absorbées dans le cadre strict de la profession sont insuffisantes pour provoquer d'importantes intoxications arsenicales. Cela prouve, pour lui, que dans les autres vignobles, il faut incriminer un autre facteur : l'absorption de vin assez fortement arsenié en quantités pour le

immodérées, et pour cette raison, ROTH se refuse absolument à envisager alors toute réparation des accidents hépatiques.

3 - L'arsenicisme féminin -

Il est à remarquer que sur nos 6 observations, toutes concernent des hommes et que, uniquement dans l'observation I, on retrouve des antécédents familiaux féminins : nous avons déjà, parlé de Mme LAR... et de sa fille que nous suivons. Pour l'une et l'autre, il semble que l'on puisse écarter l'excès d'absorption de vin. On sait seulement que Mme LAR... a longtemps participé au relevage et à l'attachage de la vigne, opération qui pouvait avoir lieu après la vaporisation et s'accompagnait alors d'un dégagement de poussière sensible au niveau du visage. Sa fille aidait. Il n'est d'ailleurs pas totalement exclu que la mère ait participé à la préparation de la bouillie. En tous cas, elle lavait, donc manipulait les vêtements de travail imbibés de solution et poussière arsenicale.

En Allemagne, la participation des femmes semble avoir été analogue et les auteurs reconnaissent que leur consommation habituelle de vin était modérée. Il y a peu de cas d'arsenicisme chez elles : la statistique de von PEIN rapporte 9 % d'arsenicisme chronique chez les femmes qui consommaient en général plusieurs litres de boisson familiale par jour. RHEINHART cite 16 cas de femmes dont 4 étaient connues comme "buveuses". Il s'agit essentiellement d'atteinte hépatique.

Selon les dires de nos malades, les femmes de leur entourage n'avaient pas de modifications cutanées ; en fait, les femmes venant du Beaujolais, examinées pour quelque raison que ce soit pendant la guerre, présentaient à peu près toutes sans exception, affirme le Professeur THIERS, des pigmentations arsenicales discrètes, ceci en dehors de tout autre symptôme.

- La dose -

Dans nos observations, les doses d'arséniates manipulées sont telles que leur action a été massive. Les observations d'intoxications médicamenteuses permettent cependant d'affirmer que précancéroses et cancer ne sont pas conditionnées par les quantités d'arsenic absorbé. Il n'y a pas de dose seuil, ce qui explique que différentes sources d'intoxication puissent ajouter leurs effets (intoxication professionnelle associée à un contact médicamenteux et une absorption digestive accidentelle par le vin par exemple). Il est connu que des cas ont été observés après des doses minimales. (NEUMANN et SCHWANK. 1960).

EN CONCLUSION :

Les sujets que nous avons personnellement interrogés nous ont affirmé qu'en Beaujolais, les arsenicaux avaient été utilisés sous forme de bouillie cuproarsenicale à 0,5 à 2 % d'arséniat de plomb ou de chaux. L'emploi massif à partir des années 38 à 40 suivant les localités aurait été motivé par une invasion d'insectes dont les chenilles s'attaquaient aux jeunes grappes.

Le mode de préparation et d'application du produit s'est déroulé dans une absence aussi totale de précautions vis-à-vis du toxique que d'ignorance des règles d'hygiène les plus élémentaires.

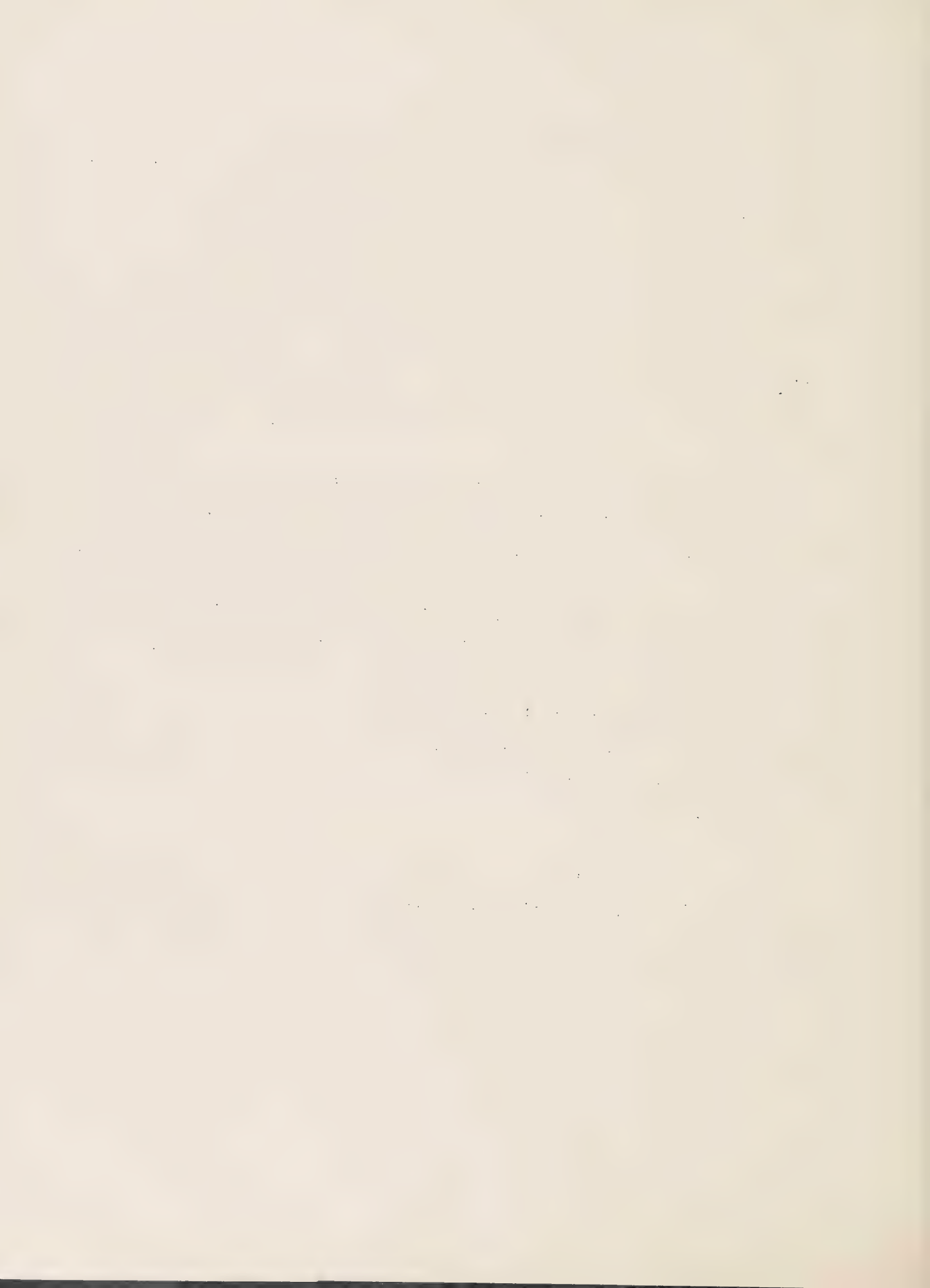
Dans de telles conditions, l'hypothèse d'une absorption chronique notable aussi bien par voie pulmonaire que digestive ne peut être écartée, et nous rejoignons là, l'avis des observateurs de 1941-42 qui penchaient pour une origine véritablement professionnelle.

Il est vraisemblable que l'absorption habituelle importante de vins que la thèse de PETIGNY a révélés suspects pour le moins, intervint comme facteur adjuvant.

Quant aux fermes, elles ont présenté en fait des pigmentations discrètes qui signent l'intoxication.

L'arrêt de l'intoxciation est en relation avec les accidents aigus observés, mais facilité par le recul de l'épidémie, puis l'introduction des insecticides de synthèse.

Il semble donc que ces intoxications n'ont pas été tout à fait identiques à celles des publications allemandes où l'absorption de vins fortement arsenicaux fut peut-être l'élément essentiel.



UN ENTRACTE de VINGT ANS

C'est à peu près la valeur du laps de temps qui s'est écoulé entre l'intoxication ancienne et le début des manifestations dégénératives.

Il ne s'agit pas d'un temps de latence mais d'un intervalle pendant lequel ont persisté les stigmates cutanés.

I - SUR LE PLAN CLINIQUE

Il nous a été très difficile d'obtenir de la mémoire de nos malades des données précises pour le calcul de cet intervalle : il était pourtant intéressant de connaître le début et la fin de la manipulation, du produit arsenical, la date d'interruption pouvant avoir été spontanée (Obs. III.) mais le plus souvent nécessitée par l'apparition de manifestations d'arsenicisme, la nature de celles-ci, la date de l'apparition des dyskératoses (en fait passant longtemps inaperçues des sujets), et la date de la première manifestation dégénérative confirmée. Nous avons essayé de réunir en un tableau les éléments certains que nous possédons. Pour cette raison, nous n'avons pas inclu l'observation IV. car la nature mixte de l'intoxication ne permet pas de tirer des conclusions.

Tableau ...

O B S E R V A T I O N S	I	II	III	V	VI
Date de Manipulation du produit	1938 à 1942	1932 à 1942	1942-43 à 1944	1940 à 1950	1938 à 1941
Manifestations d'arsenicisme :					
. Kératodermie					
Palmo-plantaire	1942	1942	1947	1942	1941
. Mélanodermie		id.	id.		
. Polynévrite	id.	1946 (Mixte)			id.
Constatation de Dyskératoses (Première)	?	Mars 1959	Avril 1959	?	1958
Première constatation de dégénérescence confirmée	1958	Novemb. 1962	Juillet 1959	1960	1963
Essai d'estimation de l'Intervalle :					
. Manifestations d'arsenicisme-dégénérescence confirmée.	16 ans	20 ans	12 ans	18 ans	23 ans
. Arrêt de l'intoxication ou kératodermie à la Dyskératose	?	17 ans	15 ans	?	17 ans
id.		id.	12 ans		id.
. Dyskératose -dégénérescence.	?	3 ans	3 mois	?	5 ans

On peut retenir à notre avis que :

Entre la première manifestation d'arsenicisme et le stade d'épithélioma confirmé, il s'est écoulé en moyenne 17 ans avec des valeurs extrêmes de 12 et 23 ans. Ces chiffres semblent assez près de la vérité.

L'arrêt de l'intoxication coïncide en général avec l'apparition des premières manifestations pathologiques d'arsenicisme, sauf l'observation III, où il semble certain que la kératodermie soit apparue plus de 2 ans après l'arrêt de la manipulation du toxique.

Cela va dans le sens d'un fait sur lequel insiste NEUBAUER, qu'il peut exister un intervalle libre de plusieurs années même après l'arrêt de l'ingestion d'arsenic (18 ans dans un cas).

L'élément le plus difficile à faire apprécier est le début des manifestations dyskératosiques et donc d'une part, le délai qui les sépare de l'intoxication ou des premières manifestations d'arsenicisme, et d'autre part le temps qu'elles mettent pour atteindre le stade de dégénérescence confirmée. Nous ne pouvons que regretter cette imprécision. On a seulement l'impression que le délai de dégénérescence de la lésion dyskératosique semble être dans les normes de délai de dégénérescence d'une lésion précancéreuse.

Le même auteur a essayé de diviser cette période en deux étapes :

- un stade qu'il appelle de "prékératose" situé entre

le début de l'utilisation du toxique et la première apparition des kératoses caractéristiques. Ce stade, appréciable dans 19 cas seulement de sa statistique a des valeurs extrêmes de 1 à 20 ans avec une moyenne de 8,8 ans. Dans nos cas, nous relevons les valeurs suivantes :

Observ.	I.	II.	III.	V.	VI.
Début utilisation					
Kératodermie	4 ans	10 ans	5 ans	2 ans	3 ans
Palmoplantaire					

La valeur moyenne est de 4,8 ans

- Le second ou stade kératosique ou stade précancéreux, précisé dans seulement 11 de ses observations varie de 1 à 23 ans avec une moyenne de 9,6 ans, entre l'apparition des kératoses et la première dégénérescence.

Dans nos observations, les délais sont les suivants :

	I.	II.	III.	V.	VI.
Kératodermie					
cancer	16 ans	20 ans	12 ans	18 ans	22 ans

La valeur moyenne est de 17,6 ans.

En fait les éléments dyskératosiques, d'apparition un peu plus tardives que la kératodermie palmoplantaire, sont constatés très tardivement ce qui

explique que cette phase précancéreuse soit dans nos observations apparemment raccourcie :

Observations	I.	II.	III.	V.	VI.
Dyskératose-	:	:	:	:	:
cancer	?	3 ans	3 mois	?	5 ans
	:	:	:	:	:

Nous ne concluons pas.

Nous apportons les chiffres donnés par d'autres auteurs qui ont pour limites le début de l'intoxication et la date de la première manifestation dégénérative. C'est ainsi que pour valeurs extrêmes et valeur moyenne, les statistiques donnent :

AUTEURS	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne
ROTH	13 - 22 ans	
NEUBAUER arsenicisme thérapeutique	3 - 40 ans	18 ans
Professionnel avec une durée d'utilisation de l'arsenic de 12 à 17 ans	4 - 46 ans	25 ans
SOMMERS et Mc MANUS	13 - 50 ans	25 ans
HANSER et SIMON	18 - 24 ans	
BRAUN	20 ans	
KOELSH	18 - 25 ans	
GRUTZ	Jusqu'à 20 ans	
KRUG	42 ans après le début de l'exposition qui avait cessé 6 ans auparavant.	
MILIAN	9 ans entre l'érythrodermie nov sénobezolique et la cancérisation	

II - SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

L'existence de cet intervalle expliquera les faits que nous avons observés au stade de dégénérescences

A) - Dans les Urines, nous n'avons jamais trouvé de taux significatifs, même si l'utilisation de chélateurs avait entraîné une augmentation légère et transitoire de l'arséniurie.

B) - Dans les cheveux : un seul malade, forme grave d'ailleurs, avait conservé un taux franchement pathologique alors que dans l'obs. VI., le taux, élevé lors de l'intoxication, s'est actuellement normalisé.

Les dosages ont ici encore été faits par la méthode de Cribier. D'autres auteurs continuent à chercher une localisation élective ou stable de l'arsenic en utilisant des méthodes histopathologiques (N.B. 1), histo-chimiques (2), biochimiques (3), et même physiques (4) pour caractériser l'arsenic.

N.B. 1 - ALLEN, 1954 ; LEVER, 1954

2 - BRUNAUER, 1921 ; JUSTUS, 1905 ; OSBORNE, 1925

3 - SCOTT, 1958.

4 - DEMONKOS, 1959.

() E U X I E M E A C T E : "VINGT ANS APRES"

LE CANCER CUTANÉ ARSENICAL

I - AGE D'APPARITION DU CANCER,

L'âge moyen que nous avons constaté est de 58 ans avec des limites extrêmes de 47 à 68 ans. Il est donc d'apparition relativement précoce puisque le maximum de fréquence du cancer cutané en général se situe entre 60 et 70 ans.

Cette observation est retrouvée dans la statistique de NEUMANN et SCHWAMCK : 68% de leurs cancers arsenicaux sont apparus avant 60 ans (chez nous 3 sur 6) au lieu de 48% pour les non arsenicaux.

Quant à NEUBAUER, dans 1/3 des cas, le cancer s'est manifesté avant 40 ans et dans 60% des cas avant 50 ans.

II.° - ETUDE CLINIQUE,

Tous nos malades sans exception avaient une kératodermie palmo-plantaire typique avec ses clous cornés signe de certitude de l'intoxication arsenicale chronique

La dégénérescence semble dans un grand nombre de cas commencer par un état dyskératosique en petites plaques érythémato-squameuses parfois psoriasiformes, d'autres fois d'aspect pagétoïde ou rappelant une maladie de Bowen. Cet aspect peut soit persister pendant un temps assez long, soit de transformer secondairement en un

épithélioma évident.

Un certain nombre d'éléments apparaissent d'emblée comme des épithéliomas et il est impossible de savoir s'ils ont présenté auparavant un stade de dyskératose.

Nous avons eu l'occasion de suivre cette évolution pendant 3 mois dans l'Obs. III. par exemple. Dans tous nos cas, de telles modifications dyskératosiques ont précédé rechute ou nouvelle localisation. Les auteurs sont d'accord pour considérer, semble - t - il, qu'il s'agit de manifestations de pré-cancérose.

- Nous retenons la multiplicité des localisations dont le nombre est d'ailleurs variable :

-
- I. . 4 localisations en 1958
 2 nouvelles en 1960 associées à des récides locales et à une dissémination néoplasique.
 - II. . 4 localisations en 1962
 1 nouvelle en 1963
 - III. . 1 localisation en 1959
 2 éléments en 1963
 - V. . Un élément verruqueux enlevé sans vérification en 1960
 19 nouvelles localisations en 1962
 Une trentaine d'éléments dyskératosiques dont 2 au stade d'épithélioma vérifié en Nov. 1963.
 - VI. . 4 localisations en 1963 précédées 5 ans plus tôt d'une lésion verruqueuse thoracique enlevée chirurgicalement sans vérification histologique.
 . Suivies quelques mois plus tard d'une nouvelle localisation thoracique avec envahissement ganglionnaire et récide locale.
-

Cette notion de multiplicité dans les lésions primitives se retrouve dans plusieurs travaux :

• NEUBAUER, dans un travail concernant 143 épithéliomas arsenicaux la retrouve dans 71,3% des cas, alors que, sans antécédent arsenical, la fréquence des cancers multiples est de 5 %.

• NEUMANN et SCHWANK ont mis en évidence, à propos d'une statistique de 527 cas de cancers cutanés d'étiologies diverses que :

- d'une part, sur 444 cancers cutanés uniques ou avec kératose localisée seulement à la face, 43 d'entre eux soit 9,7% avaient un contact arsenical dans leurs antécédents.

- tandis que d'autre part, considérant 83 cancers multiples ou cancers avec kératoses multiples, 60 d'entre eux, c'est-à-dire 72,3% avaient eu un contact avec de l'arsenic.

- Enfin que dans les cancers survenant après contact avec l'arsenic, on trouve 43 cas de cancer unique pour 60 cas de cancer multiple. Donc, le cancer arsenical a ce caractère multiple dans 58,2% des cas.

• Quant à TELLO (1962) il déclare n'avoir vu que 4 malades avec épithéliomatose multiple superficielle sans manifestations ni antécédents d'intoxication arsenicale chronique. Son expérience dans le cadre de l'H.A.C.R.E. lui permet d'assurer que quand un malade présente différentes lésions cliniques de type épithéliomateux, il a certainement été soumis à l'action de l'arsenic.

C'est de l'autorité de cet auteur que nous insistons sur un caractère qui ne se dégage peut être pas suffisamment de ce rappel d'observations : les manifestations épithéliomateuses sont d'apparition successive dans le temps ; nous avons essayé de séparer la notion de récurrence locale ou d'envahissement secondaire de celle de nouvelle localisation dégénérative.

- La localisation

Etant donné le grand nombre de lésions parfois réunies chez un même sujet, les localisations n'ont pas été toujours notées avec une précision totale. En particulier pour les éléments au stade dyskératosique. On a une idée très valable cependant d'après les éléments biopsiés, excisés, et le nombre de champs de radiothérapie. Dans nos observations, ont été intéressées les régions suivantes :

oo/ooo

MEMBRE SUPERIEUR

◦ Main : pouce, éminence thénar	3
éminence hypothénar	2
paume	1
médius	1
auriculaire	1
◦ Avant-bras, poignet	2
◦ Sus-épitrochlée	1
◦ Aisselle	1

MEMBRE INFERIEUR

◦ Plante du pied	1
◦ Gouttière rétro-malléolaire	1
◦ Cuisse	1

TRONC, C'est-à-dire : PARTIES COUVERTES

◦ Face antérieure (sternum, mammelons, seins, flancs, épigastre, clavicule).	11
◦ Face supérieure	multiples dans 2 observations V et VI de l'ordre d'une trentaine chacun.

PARTIES DECOUVERTES

◦ Tempes	2
----------	---

A ces chiffres, il faut ajouter que si le grand

nombre des lésions semble être localisé au dos, il ne concerne en fait que 2 observations particulièrement étendues.

La majorité des formes de début se partage la face antérieure du thorax d'une part, l'extrémité distale du membre supérieur d'autre part. Pour cette localisation en particulier au niveau des mains, les dégénérescences intéressent en fait plus la face externe et les espaces interdigitaux que les faces palmaires modifiées par la kératodermie. L'observation de DEGOS (1950) est de la même façon significative.

Nous n'avons observé que 2 fois une localisation au visage, jamais sur les muqueuses ni le scrotum.

On peut donc conclure que les régions préférentielles sont donc :

• 1/ Les parties couvertes du tronc (faces antérieure et postérieure).

• 2/ L'extrémité distale des membres, surtout supérieur.

Tandis que la face antérieure de l'abdomen paraît en principe respectée, alors que la face latérale serait moins souvent atteinte que ne l'est le dos.

Nous trouvons des conclusions peu différentes dans les travaux de NEUMANN et SCHWANK (1960) et surtout HUEPER (1962). Ils expriment que :

• La localisation du cancer arsenical diffère de façon caractéristique de celle trouvée dans les cancers

cutanés provoqués par les autres substances carcinogènes.
Le tableau comparatif apporté par HUEPER met en évidence, d'après les statistiques de NEUBAUER, que le cancer arsenical atteint :

- Les membres dans 46,61 % des cas
- Les régions couvertes dans 41,18 %
- Face, nez, cou 12,21 % des cas.

Or les membres et les régions couvertes, dans le cadre du cancer cutané en général, ne représentent (d'après les statistiques de WELTON - ELLIOTT et KIMMESTIEL (1949) que 5,64 %.

On remarque par ailleurs que cette localisation se conforme à la disposition topographique des lésions cutanées non cancéreuses associées au syndrome cancéreux arsenical. Nos observations personnelles ne nous laissent pas de doute sur le fait qu'il y a cancer sur lésion cutanée pré-existante. TELLO (1962) s'appuyant sur ses travaux histologiques, affirme que les épithéliomas ne se développent pas sur une peau normale et que même si la peau apparaît saine, en réalité "l'épiderme présente des altérations aussi constantes que suffisantes pour la distinguer de la peau normale. "TELLO-FERRARIS". Cette affirmation ne contredit pas, en fait, l'observation de BAZEX (Rapport d'ALGER) qui signalait que des dégénérescences pouvaient parfois survenir en dehors des plages kératosiques.

- Aspect macroscopique.

Sur ce revêtement cutané modifié, sont répartis les éléments verruqueux dont l'aspect est classique, associés

à des lésions plus avancées, au stade de dyskératose croûteuse indolore, à peine prurigineuse. Ils évoluent ensuite vers l'extension parfois bourgeonnante, l'ulcération saignante, douloureuse avec fréquemment adénopathie satellitaire, ou encore prennent l'aspect à bordure perlée très évocateur, cliniquement, de la dégénérescence basocellulaire.

La taille varie de celle d'une lentille à celle, plus rare, d'une orange.

Beaucoup plus rarement observés et moins importants en taille sont les petites lésions pigmentées au caractère extensif.

Enfin, dans un cas seulement, nous avons observé dans le dos, des papules (VI) multiples, d'aspect inflammatoire et très discrètement kératosiques.

- Le type histologique.

Dans nos cas, il était impossible de pratiquer une biopsie de tous les éléments cliniquement dégénérés que nous avons ultérieurement traités. Nous possédons 20 biopsies :

- . 5 éléments basocellulaires cliniquement évidents (I.II. IV et V) parmi lesquels on trouve 1 basocellulaire pigmenté, et 1 sudoripare.
- . La majorité des lésions évoque la dégénérescence dans le spinocellulaire : 16 biopsies le confirment et si 11 d'entre elles ont montré des épithéliomas spinocellulaires consti-

tués (I.V.VI.), les 5 autres étaient des dyskératoses à la limite de la dégénérescence spinocellulaire ou encore au stade intra-épidermique.

Enfin un épithélioma épidermoïde peu différencié (I).

. Nous avons laissé à part les éléments papuleux de l'observation VI qui associent des modifications de type inflammatoire à des troubles de l'architecture de type pré-épithélial. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'un stade précédant la dégénérescence. Leur aspect pourrait correspondre aux formations ampullaires observées par ULLMANN.

Donc les éléments spinocellulaires sont de loin plus fréquents que les basocellulaires : ces derniers ne sont que 5 pour l'ensemble des lésions observées et examinées qui atteignent au moins 20. Cette fréquence de la dégénérescence^{*} nous semble être une autre caractéristique de l'étiologie arsenicale. Les publications allemandes semblaient faire état d'une plus grande fréquence des dégénérescences basocellulaires ; il n'y a pas en fait de différence sensible.

Or, dans le cadre du cancer cutané en général, l'épithélioma basocellulaire est deux fois plus fréquent que la dégénérescence spinocellulaire. D'autre part, il se développe de préférence sur les régions exposées à la lumière ou riches en glandes sébacées : les nôtres siègent surtout sur la face antérieure du thorax, flanc et abdomen. L'épithélioma spinocellulaire par contre a une prédilection pour la face (observée seulement dans V) et les derm-

* spinocellulaire

queues mais aussi pour les extrémités des membres, celles-ci représentent, en effet une bonne partie de nos localisations. Par contre la fréquence est habituellement beaucoup moindre pour le tronc, membres et organes génitaux externes. Pour nous, les localisations thoraciques sont en valeur absolue dominantes. Nous retenons cette localisation aux parties couvertes inhabituelle pour un épithélioma spinocellulaire. Il respecte cependant une de ses constantes : celle de se développer exceptionnellement sur peau saine, mais de préférence sur des téguments atteints de dermatose chronique ; c'est ce que nous avons eu souvent l'occasion d'observer.

III. - L'EVOLUTION

Nous avons pu observer que laissés à eux-mêmes, ces petits éléments de dyskératose pouvaient, parfois en trois mois, (Obs. III) passer à la dégénérescence confirmée et atteindre, dans certains cas de négligence du malade, la taille d'une pièce de 0,50 F ou même d'une petite paume de main, avec un aspect ulcéro-végétant.

Nous avons observé une fois un envahissement ganglionnaire d'emblée (IV) qui a ensuite régressé.

Sous traitement, le malade de l'obs. I a présenté une myélocytose sanguine avec plasmocytose médullaire, tandis que l'examen histologique du liquide de ponction de l'obs. VI est en faveur d'une métastase d'un épithélioma spinocellulaire.

Enfin, une particularité évolutive nous a frappés ; elle se dégage d'ailleurs du tableau de la page : 79 les lésions dermatologiques évoluent par poussées. En effet, la ou les localisations initiales qui inaugurent le stade dégénératif sont suivies, 1 à 5 ans plus tard, par une nouvelle vague de dégénérescences. Le malade de l'Obs. V. vient de faire traiter sa troisième poussée et, sur 5 malades convoqués à l'occasion de ce travail, 4 d'entre eux présentaient de nouvelles localisations au stade dyskératose ou épithéliomas dont ils ne s'étaient pas souciés (II. III. IV. V.)

Cette notion est retrouvée lorsqu'on lit les observations originales dans la littérature et de quelque origine que soit l'intoxication.

IV. THERAPEUTIQUE

Nous avons utilisé :

- L'ablation chirurgicale ou l'électro-dissection large pour les éléments basocellulaires pigmentés (I. VI.) et la tendance ultérieure du second à l'extension, l'épithélioma sudoripare (IV), l'épithélioma spinocellulaire de l'aisselle (V.), l'adénopathie axillaire (VI.) et la récurrence malgré 4.500 r de radiothérapie de contact des adénopathies de l'Obs. I, ainsi que pour tous les éléments volumineux.

- La radiothérapie de contact a été réservée aux épithéliomas de petite taille et aux éléments de dyskératose, à la dose de 1.400 à 5.000 r. Nous avons observé

Chez 2 malades des récurrences véritablement locales (I, VI.) Pour les autres, là où les irradiations appliquées ont été suffisantes, et les localisations ultérieures se développaient à partir d'autres éléments de dyskératose (II. et V. en particulier).

. Enfin devant l'extension de la néoplasie de l'obs. I., il a été nécessaire de recourir à la roentgenthérapie et la cobalthérapie au Centre Léon Bérard.

. Nous avons systématiquement utilisé le traitement chélateur chez tous nos malades y compris la fille de notre malade I. Le tétracémate disodique a été employé, à l'exclusion du calcitétracémate : en aucun cas, nous n'avons noté de signes de tétanie.

Dans la majorité des cas, le malade a reçu une ou plusieurs séries de 15 perfusions quotidiennes de 3 ampoules du produit. Un malade en avait déjà reçu, en comprimés, en traitement ambulatoire.

Ce traitement semble avoir été actif sur les signes cliniques de la kératodermie. Il a été toujours inefficace sur l'épithélioma constitué. Enfin, il n'a jamais enrayé la dégénérescence de dyskératoses (telles les observations II. et III.)

V. NOS FORMES EVOLUTIVES

L'évolution actuelle permet de distinguer :

- 2 formes évolutives très graves, de vastes dimensions, dont l'une a évolué en 7 ans vers l'exitus (I), tandis que

l'autre (VI), qui semblait depuis 2 ans freinée par la radiothérapie dont on devait cependant augmenter les doses pour juguler les récidives, vient de faire un envahissement ganglionnaire de l'aisselle.

- 1 forme multiple (V.) : elle avait initialement bien réagi à la radiothérapie ; elle vient de présenter des récidives superficielles mais multiples.

- 3 autres formes, moins évolutives et aux lésions moins nombreuses, contrôlées par un traitement normal,

- Le temps qui sépare les poussées est variable : parmi les malades vus sur convocation, l'un ne s'était pas montré depuis un an (V.) et était porteur de dégénérescences multiples, tandis que l'obs. IV. n'avait en fait que peu évolué depuis 1959.

VI, LE PRONOSTIC

Il est évidemment celui du cancer cutané en général, donc relativement peu évolutif surtout dans la forme basocellulaire.

Pour NEUBAUER, les épithéliomas spinocellulaires qui se développent sur les doigts, à partir de kératoses, donnent plus volontiers des métastases ganglionnaires et viscérales parfois mortelles.

La multiplicité des lésions est un autre facteur de gravité.

/)/ EOPLAMES VISCERAUX ET ARSENICISME CHRONIQUE

Il est hors de notre sujet de nous appesantir sur les néoplasmes arsenicaux autres que cutanés..

Nous rappelons cependant qu'ils ont été observés lors de causes d'intoxication variées. Des localisations extrêmement différentes ont été décrites : tel le travail récent de SOMIERS et MAC MANUS d'une part, celui de BUCHANAN d'autre part qui reprennent la question et apportent d'intéressantes observations.

Les plus fréquemment observées semblent être les localisations pulmonaires ainsi que chez les auteurs allemands les localisations hépatiques. Elles sont soit isolées, soit associées à d'autres foyers de dégénérescence (cutanée ou viscérale). Elles apparaissent chez des sujets relativement jeunes, et gardent le caractère de multiplicité et d'évolution par poussées qui, dans les formes particulièrement exhubérantes, s'intriquent avec les métastases des localisations précédentes.

Nous nous bornons à rappeler les observations Lyonnaises de néoplasmes viscéraux concernant des viticulteurs du BEAUJOLAIS, soumis au même genre d'intoxication et porteurs de stigmates cutanés.

Ce sont les observations de GUICHARD et ROCHE (1947) et celles de GALY présentées récemment dans la thèse

de Melle WIESENDANGER (1). De ces 8 observations, nous retenons 7 néoplasmes pulmonaires : 5 à l'état isolé, 1 avec dégénérescence cutanée et peut être hépatique, enfin, une probabilité de tumeur hépatique après antécédents de cirrhose arsenicale guérie 12 ans auparavant.

; La lésion apparaît vers 55 ans en moyenne, avec 5 malades de moins de 60 ans. Histologiquement, 6 des épithéliomas pulmonaires sont de type épidermoïde plus ou moins différenciés et le septième à petites cellules.

Quant à la tumeur hépatique de l'observation de GUICHARD, elle pose le problème de la tumeur hépatique par dégénérescence d'une cirrhose arsenicale ancienne guérie. Par ailleurs, le compte-rendu opératoire de Mme LAR.... qui n'a pu être vérifié ultérieurement, évoquait la possibilité d'une tumeur hépatique. Enfin, un de nos malades (VI) a présenté, après une intoxication aiguë grave, une cirrhose que seul l'arsenic peut expliquer.

On envisage évidemment l'avenir avec certaines réserves.

En effet, HUEPER (1942) par exemple considérait cette cirrhose comme une cirrhose portale de Laënnec. Il ajoutait que celle-ci peut être le précurseur d'un cancer primitif du foie, donc que le cancer du foie après exposition professionnelle à l'arsenic est théoriquement possible.

(1) Observations service du Pr. GALY :

1 - Obs. 4.077	3 - Obs. 10.113
2 - 7.799	4 - 10.406

Le problème posé chez des viticulteurs laisse, disent certains, subsister des doutes bien que le cancer sur cirrhose soit rare : c'est pourquoi, pour en admettre la possibilité, il faut s'appuyer sur les faits qu'apportent des arsenicisms chroniques non suspects d'être associés à l'éthylisme. Telle est l'observation de ROSSET de cirrhose suivie de cancer primitif du foie après 20 ans d'arsenicisme médicamenteux pour psoriasis, ainsi qu'une observation citée par BUCHANAN (nodule carcinomateux hépatique. à l'autopsie d'un ouvrier, atteint de cirrhose grave et ayant travaillé dans une usine de produits chimiques arsenicaux).

Chez les viticulteurs allemands, on retrouve la même fréquence : 8 cas de cancer primitif du foie rapportés par ROTH, 3 par LIEBEGOTT (1950), 2 par KOELSH et 1 par BUITZENGEIGER (1949). Pour ROTH, il s'agit d'une pseudo-cirrhose, d'origine toxique, avec hémangioendothéliome qui évolue ensuite vers le réticulosarcome. La difficulté réside encore dans l'appréciation des responsabilités respectives de l'alcool et de l'arsenic.

Cependant, l'association à un cancer viscéral de dégénérescences cutanées multiples et de dyskératoses peut légitimement faire suspecter une intoxication arsenicale ancienne.

C O N C L U S I O N

Ce qui caractérise le cancer cutané arsenical est un aspect évolutif particulier ou l'on voit se succéder :

D'abord une phase d'intoxication latente ou évidente avec ses signes classiques. Ensuite une période où persistent des symptômes cutanés dont les 2 éléments essentiels sont la pigmentation et les kératodermies. Enfin, sur ce fond cutané anormal apparaissent des dégénérescences malignes qui sont plus souvent spino que basocellulaires et toujours multiples, soit au premier examen soit au cours de l'évolution.

Le diagnostic s'appuie essentiellement sur cette évolution, sur la co-existence de symptômes cutanés pratiquement typiques, sur la possibilité d'autres symptômes dont le plus frappant est l'existence dans les antécédents d'une cirrhose avec ascite qui a guéri.

Par contre, on doit peu demander aux dosages justement à cause du caractère reculé de l'épisode initial.

Le long intervalle de temps entre l'intoxication initiale et la dégénérescence, loin d'être contre ce diagnostic, en est au contraire un élément essentiel.

ARSENIC ET CANCER

I. - SUR LE PLAN EXPERIMENTAL

Les recherches ont été menées sur divers fronts (cf. NEUBAUER 1947) : aussi bien sur le plan strictement cellulaire que chez l'animal où par badigeonnages locaux, adjonction d'arsenic à la nourriture on a essayé d'obtenir le développement de tumeurs. Dans ces cas, les expérimentateurs sont souvent gênés par la survenue de tumeurs spontanées chez les animaux d'expérience, la haute toxicité de l'arsenic et la difficulté de trouver la dose d'intoxication chronique, et d'autre part par le temps de latence qui nécessite de très longs temps d'observation.

L'expérimentation chez l'animal par LEITCH et KENNAWAY en 1922 avait donné par badigeonnage de la peau d'une souris avec de la Liqueur de Fowler, une tumeur au point d'application ayant débuté par une verrue. Il existait à l'autopsie une métastase pulmonaire. Mais cet exemple n'a pu être reproduit. Ce même procédé a été employé par RAPOSO (1935), GOECKERMAN et WILHEM (1940).

BUNGELER (1930), par adjonction de solutions arsénicales aux aliments, obtient après un an de traitement chez la souris, des carcinomes dans 30% des cas ; et chez le lapin, après 2 ans, 25% de cancers cutanés avec métastases.

Par ailleurs, CARREL aurait obtenu des cellules tumorales par adjonction d'arsenic à des cultures de cellules embryonnaires et HEUBNER des multiplications anormales chez des Protozoaires avec des quantités infinitésimales d'arsenic.

ASKANAZY (1926) constate des sarcomes et des cancers dans des transplantats de cellules embryonnaires sur rat auquel il faisait ingérer de l'arsenic.

S'inspirant des travaux de WARBURG, BUNGELER constate, chez des souris, intoxiquées de façon chronique par l'arsenic, une augmentation nette des phénomènes respiratoires et de la glycolyse qu'il a pu mesurer. Des anomalies de la mitose allant jusqu'à l'arrêt de la respiration cellulaire sont observées par d'autres auteurs (BUCHER, KEESER et BAUMEISTER).

Par contre, HUEPER et PAYNE reconnaissent récemment (1962) que l'administration orale prolongée d'oxyde arsénieux à 12% en solution alcoolique ou aqueuse n'a pas donné de résultats probants, ceci sans contester les observations cliniques de ROTH et BRAUN chez les vignerons.

II. - LES INTERPRETATIONS de ces FAITS EXPERIMENTAUX SONT MULTIPLES et CONTROVERSEES.

Dès 1896, DUBREUILH considérait l'hyperkératose comme de la "graine de cancer" et il écrivait : "c'est l'arsenic qui produit la kératodermie mais la kératose évolue ensuite vers le cancer".

On ne peut qu'accepter cette opinion : l'As. a comme conséquence l'hyperkératose, et celle-ci à condition qu'elle dure un temps suffisant - peut dégénérer. C'est la dyskératose qui se cancérisse, ce n'est pas l'As. qui crée le cancer, et toute hyperkératose peut dégénérer pourvu qu'elle dure et quelque soit sa cause. BRAUN et TELLO ne font que confirmer l'opinion de DUBREUILH.

Restent à préciser 2 problèmes :

1/ - Comment l'As. entraine-t-il un trouble de la Kératinisation ?

Deux processus peuvent intervenir à priori :

- L'As. bloque les fonctions -SH de la kératine, empêche la formation des ponts di-sulfure entraînant une dénaturation de la kératinisation normale.

- L'As. bloque les fonctions -SH des enzymes dont l'activité physiologique se fait précisément par l'intermédiaire de ces fonctions -SH. C'est le type d'explication que propose BUCHANAN (1962).

2/ - Comment passe-t-on d'une dyskératose bénigne au cancer

C'est un problème qui reste insoluble du moment que nous ignorons le substrat biologique de la cancérisation.

PROPHYLAXIE ET REPARATION

Il semble qu'en Beaujolais depuis 1945 la situation ait évolué, à la fois par des modifications de l'épidémiologie, des conditions de travail et les tentatives de protection.

Tout d'abord, c'est la diminution de l'emploi des arsenicaux en quantité absolue, remplacés, paraît-il à 99% par les insecticides de synthèse. Pour ceux-là le public a été d'emblée éduqué, en connaît la haute toxicité et la nécessité de se protéger par masques et gants qui entrent peu à peu dans les moeurs. De l'arsenic reste en stock chez quelques droguistes, mais il est réservé à la lutte contre le Doryphore, faite dans cette région sur une petite surface, à ras du sol, donc peu dangereuse.

Le matériel s'est beaucoup modifié : la vaporisation avec système de compression donne un jet puissant, qui s'épanouit loin de l'opérateur, vers l'arrière et non plus devant lui et le réservoir de liquide est déplacé par un cheval ou un tracteur. Le risque d'inhalation est sensiblement diminué d'autant que l'opération dure, désormais 1 ou 2 jours au Heu de 15 à pied. Cette évolution de la technique agricole a été renforcée récemment par l'arrêté du 10 Avril 1957 qui recommande, pour les substances inscrites au tableau "A", d'employer une main d'oeuvre adulte, et d'établir un roulement dans les équipes de travail afin que les manipulateurs n'effectuent pas le traitement

pendant plus d'une demi-journée.

On apprend que, à l'exemple de la Bourgogne qui le pratiquait depuis longtemps, sous l'impulsion de la station de BEAUNE, s'est développé en Beaujolais le sulfitage : l'adjonction d'anhydride sulfureux (sous forme de méta-bisulfite de Potassium) à la vendange exerce une action sélective bénéfique sur les levures alcooligènes. Il existerait, pour ce qui nous intéresse, un effet secondaire appréciable : la décomposition des levures détruites par l'anhydride sulfureux libère de l'HS qui, en excès, entraîne la précipitation des métalloïdes, donc de l'arsenic s'il existe à l'état soluble. Il dépose donc alors et participe à la formation de la lie. Ce facteur est estimé très important pour la teneur finale du vin en arsenic.

L'élévation de certaines conditions de vie en milieu rural entraîne la diminution de la fabrication et de l'utilisation du "rapé" qui, dans cette région, laisse place à la consommation habituelle du vin.

Les Services de Protection des Végétaux ont eu pour rôle de surveiller la progression des épidémies, d'expérimenter les traitements et de donner toutes consignes d'utilisation et de protection aux agriculteurs.

Malgré tous ces points positifs, il reste cependant que l'ouvrier agricole qui manipule des arsenicaux est loin d'être protégé et surveillé comme s'il travaillait en milieu industriel.

L'Institut National de Médecine Agricole en particulier lors du SYMPOSIUM de TOURS (1961) a insisté sur la

surveillance des présentations commerciales dans leur état physique et la protection de l'usager au moment de l'utilisation car les mesures actuelles tendent beaucoup plus à prévenir l'intoxication accidentelle ou criminelle que l'intoxication professionnelle (DERVILLEE 1959). Il serait souhaitable que ne soient mis en circulation que des produits prêts à l'emploi ou munis par le fabricant d'un système de protection individuelle, simple et efficace, (masque, gants) qui participeraient de plus à l'éducation du public.

Nous rappelons que la réparation des Maladies professionnelles est basée sur le principe de la présomption d'origine. Elle exige que soient simultanément réalisées les éléments de trois conditions qui envisagent :

- 1° la nature des manifestations morbides
- 2° La nature des occupations professionnelles
- 3° Le délai de temps.

Actuellement, le décret du 13 septembre 1955 (Journal Officiel du 15 septembre 1955) pris par application de loi du 30 octobre 1946 sur la prévention et la réparation des maladies professionnelles est le suivant :

Maladies engendrées par l'arsenic et ses composés oxygénés et sulfurés :	Travaux susceptibles de provoquer ces maladies :
Lésions cutanées	Préparation, emploi, manipulation de l'arsenic et de ses composés oxygénés et sulfurés notamment :
. Ulcérations	
. Dermatoses	Traitement des minerais arsenicaux.
Lésions nasales	Fabrication de l'arsenic et de ses composés oxygénés et sulfurés (anhydride arsénieux, arsénites, acide arsénique, arséniates, etc...)
. Ulcérations	
. perforations	
Lésions oculaires	Fabrication et emploi de produits insecticides ou anti-cryptogamiques renfermant de l'arsenic ou ses composés.
. blépharites	
. conjonctivites	
Polynévrites	Emploi de l'orpiment (sulfure d'arsenic) en mégisserie et tannerie, manipulation de peaux qui en sont enduites.
Troubles gastro-intestinaux aigus	Emploi de l'anhydride arsénieux dans la fabrication du verre.
vomissements	
diarrhée cholérique	
forme.	
Délai de prise en charge :	30 jours, porté à 3 mois pour les polynévrites.

D'après ces textes, les malades qui nous occupent ne peuvent prétendre à aucune réparation car le législateur n'a envisagé les manifestations dégénératives

arsenicales ni dans les manifestations morbides, ni dans le délai de prise en charge.

Dans nos observations, le délai écoulé entre la première manifestation dégénérative et la fin de la manipulation des arsenicaux est en moyenne de 16 ans comme le montre le tableau suivant :

OBSV.	UTILISATION		Première manifestation de dégénérescence confirmée	Intervalle libre
	Début	Fin		
I.		1942	1958	16 ans
II.	1932	1942	1962	20 "
III.	1942	1944	1959	15 "
V.	1940	1950	1960	10 "
VI.	1938	1944	1963	19 "

Chez les auteurs allemands les statistiques donnent les chiffres déjà cités de :

ROTH	13 à 22 ans
STURM	8 à 45 ans
HANSER et SIMON	18 à 24 ans
BRAUN	20
KOELSH	18 à 25 ans
GRUTZ	jusqu'à 20 ans

Nous rappelons que ces auteurs considèrent en général la date de début d'utilisation des arsenicaux.

Ces problèmes entrent dans le cadre de la pathologie professionnelle en milieu rural qui a été longtemps la parente pauvre, car souvent les législations professionnelles n'ont été pensées qu'en fonction des travaux de l'industrie et avec une certaine méconnaissance des conditions très particulières du travail agricole.

Depuis 1958, l'Institut National de Médecine Agricole s'intéresse aux problèmes posés par la Médecine du Travail appliquée à l'agriculture. Il dispense un enseignement, dispose de services de recherche et de documentation qui préparent la voie et surtout les structures pour une médecine du travail agricole que le législateur envisage de rendre obligatoire.

Il semble que, lorsque se pose le problème de reconnaître des dégénérescences cutanées comme suite lointaine d'un arsenicisme chronique professionnel, on peut s'appuyer sur les éléments suivants :

1°) La dégénérescence survient sur un épiderme porteur de dyskératoses ; elles atteignent de préférence d'une part les extrémités des membres surtout supérieurs, d'autre part leur extrémité proximale et le tronc, régions normalement couvertes. Les localisations seront toujours multiples, évoluant par poussées successives. On observe une nette prédominance du type spinocellulaire. Chaque élément dégénéré évolue ensuite pour son propre compte.

2°) L'intoxication arsenicale chronique :

A - est affirmée devant la kératodermie palmo-plantaire ou la mélanodermie respectant les muqueuses. Ces

signes, même sans notion d'exposition prolongée au toxique ont une valeur formelle.

B - Est très suspectée devant les autres signes majeurs de l'intoxication : la polynévrite sentivo-motrice et sa séquelle, l'abolition isolée de réflexes tendineux des membres inférieurs, ainsi que l'existence d'une cirrhose ascétique ayant guéri.

C - On donnera de la valeur à un dosage d'arsenic nettement positif.

3°) L'intervalle libre qui s'est écoulé entre la manipulation du koei accompagnée ou non de manifestations pathologiques et l'observation de dégénérescences cutanées a comme trait caractéristique d'être long. (Il s'est écoulé dans nos observations de 12 à 23 ans avec une moyenne de 17 ans depuis l'arrêt de la manipulation.) Un délai de prise en charge de 25 ans après la fin de l'exposition ne couvre certainement pas tous les cas.

CONCLUSIONS

1 - Nous apportons 6 observations d'épithéliomas survenus chez des viticulteurs du Beaujolais, présentant des signes cutanés d'arsenicisme chronique.

2 - Il s'agit d'épithéliomatose multiple (même si initialement n'existe qu'une seule localisation) ; le type histologique est bien plus souvent spinocellulaire que basocellulaire, sans que dans notre série soit intervenue la notion de localisation aux membres ou au tronc. Chaque dégénérescence néoplasique évolue pour son propre compte.

3 - Il s'agit d'une complication de l'arsenicisme chronique professionnel, survenant de 15 à 20 ans après le début de cette intoxication, même si, très vraisemblablement, le sujet a été soustrait au contact toxique après un épisode d'intoxication massive. On peut discuter si intervient, après celui-ci, l'ingestion habituelle et prolongée de vin contenant des traces d'arsenic.

4 - Les manifestations cutanées concomitantes sont des kératodermies palmo-plantaire et exceptionnellement des séquelles mélanodermiques. La dégénérescence commence souvent par une dyskératose plane, en placard localisé, mais nettement différente des kératodermies palmo-plantaire saillantes en clou. La région palmo-plantaire ne fournit qu'un faible nombre d'épithéliomas ; ceux-ci

frappent avant tout l'extrémité distale du membre supérieur. Il n'existe pas une prédominance sur les parties insolées ; la localisation faciale reste exceptionnelle.

5 - Un autre intérêt de nos observations est la continuité constatée entre les intoxications de 1941-42 et les déterminations actuelles vues par le même observateur.

6 - Par ailleurs, nos malades ont fourni un bel exemple de la valeur très relative des témoignages. En 1941-42, il a été affirmé d'une façon unanime par tous les intoxiqués observés par le Professeur THIERS qu'il avait été livré de l'arséniate de chaux en remplacement des bouillies cupriques devenues introuvables, et ceci sans que les viticulteurs aient été informés de la toxicité du produit. En 1963, nos malades ont affirmé exactement le contraire. Dans les deux cas, la conviction et la bonne foi des malades interrogés ont paru également évidentes.

Le Président de la Thèse :

signé : Pr THIERS

VU, le Doyen

signé : J.F. CIER

VU et permis d'imprimer

LYON, le 11 mars 1964

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

signé : P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- ANDERSON. N.P. - (1932) Arch. Derm. Syph., Chicago, 26, 1 52. - (1937) Ibid., 35, 323. - (1940) Ibid., 42, 641. - (1943) Ibid., 47, 136. - (1943) Ibid., 48, 319
- Idem AND BURPEAU, C. - (1945) Ibid., 52, 46.
- ANDERSON. - Chronic arsenic poisoning. - Pathology, 1957, 3e ed.
- ARBELGER. et KREMEN. Epitheliomas arsenicaux d'origine médicamenteuse ,
(1951) Surgery, T. 30 p. 977-986
- ARGUELLO, R.A.. GENGET, D.. AND TELLO, E.E. - Cancer et arsenicisme régional endémique en Cordoba - (1938) Rev. Derm. Argent., 22, 461 - Référence Brit. J. Derm. (1939), 51, 548.
- Idem. FERRARIS. L.V., AND TELLO. E.E. - (1938) Rev. Derm. Argent., 26, 313
- Idem AND TELLO; E.E. - (1943) Ibid., 27, 152.
- Idem AND MARCOLA, B. - (1942) Ibid., 26, 1155.
- ASKANAZY. M. - (1926) Verh. dtsh. path. Ges., 21, 182.
- AKAZAKI. (1960)
- ALEXANDER A. -(1921) in Archiv. Dermato. Syph. Wien 129, 5
- ALLEN - The skin.
(1954) Mosby - St Louis.
- AYRES, S., Jr. - (1934) Arch. Derm. Syph., Chicago, 29, 613.
- (1935) Ibid., 32, 322. - (1937) Ibid., 35, 323
(Discussion). - (1943) Ibid., 47, 135, 136.
- Idem AND ANDERSON, N. P. - (1934) Ibid., 30, 33. - (1938) J. Amer. Med. Assoc. 110, 886.
- BARNEY. - Epitheliomatosis; arsenical kératosis ; psoriasis
(1944) Arch. Derm. Syph., Chicago, 50, 339-340.
- BAUER - (1948) - in das Krebs problem, Heidelberg.
Idem (1954) - In dtsh. Med. Wschr. 79, 615.
- BAYET. - (1923) Le cancer, 1, 5. - (1923) Congr. du Cancer
Strasbourg, 2, 5. -
(1930) Occupation and Health Encyclop., Vol. ii, p
1140.

- Idem AND SLOSSE. - (1919) Bull. Acad. Med. Belg., 29, 607.
 (1919) C.R. Acad. Sci., 168, 704. - (1919) C.R.
 Soc. Biol., 82, 1144.
- BLITZ.G. (1951) - in Derm. Wschr. 128, 667
- BAZEX. Etude clinique des épithéliomas cutanés basocellu-
 laires.
 Rapport d'Alger. 1959. p. 190, 217, 220.
- BAZEX. DUPRE. PARANT et CHRISTOL-JALBY (Mme) Kératodermies
 palmoplantaires arsenicales par intoxication
 familiale chez le frère et la soeur datant de
 l'enfance ; épithéliomatoses multiples.
 (1961) Bull. Soci. Franç. Dermat. 68, n. 3, p.440.
- BERLIN et TAGER. Psoriasis complicated by cutaneous and
 visceral carcinomatosis due to ingestion of
 arsenic.
 (1962) Acta Dermatovener 42, p. 252-255.
- BOHNENKAMP. (1958) in Der Kzebsarst 13, 318.
- BORDA et MOSTO. Hydroarsenicisme chronique. Travail portant
 sur 4 Observations.
 (1955) Archivos Argentinos de Dermatologia
 TS N. 1 p. 87-91.
- BOURDIN et SARACINO. De l'influence du traitement anti-
 parasitaire arsenical de la vigne sur le dévelop-
 pement de certains cancers cutanés.
 (1962) Concours médical. 84, n. 44, p. 5829-5832
 (Bibliog.)
- BRAUN - Cancer cutané et viscéral induit par l'arsenic ;
 suites lointaines de l'arsenicisme professionnel
 (1958) in Deutsch. Med. Wschr. 83, p. 870-872.
- BRAUN. W.
 (1958) in German Medical Monthly n. 3 p. 321.
- BRAUN. Kératoses arsenicales multiples du tronc de cause
 professionnelle chez les vignerons. (16 vignerons
 plus rappel des cas allemands)
 (1958) Dermatologische Wochenschrift, 137, n. 18 p.
 468-473.
- BRAUN. GUILLERM. PIERSON. LACOSTE. SADOUL. A propos du KC
 bronchique chez les mineurs de fer.
 (1960) Rev. ed. du Nancy. 85 : 702-708 .
- BREUCK MANN. (Bonn) Sur un tableau clinique rappelant
 l'acrodermatite chronique atrophiante chez des
 vignerons par lésions dues à l'arsenic.
 (1939) Arch. Für Dermatol. und syphilis. Vol. 179
 p. 695-702 Bibliog.

- BRIDGE. J.C. - (1926) Ann. Rep. Chief Ins. Fact. and Worksh. - (1928) Ibid. - (1930) Ibid. - (1939) Ibid.
- G. BROUARDEL. L'arsenicisme. Paris, 1897.
- BRUNAUER (1921) Arch. F. Derm. 129 : 186.
- BUCHANAN. Toxicity of arsenical compounds.
Ed. Elsevier. 1962.
- BUENGELER, W. - (1930) Frankf. Z. Path., 39, 514.
- Idem. (1958) Le cancer arsenical in Munchener Med. Woch. 1117-1118.
- BUREAU. RINCKENBACH et BARRIERE. Les accidents cutanés de l'arsenicisme alimentaire accidentel (ingestion de vin arsénié)
(1950) Annales de Dermat. Syph. 10, n. 4, 385-399 (Bibliog.)
- BUREAU et COLL. Trois nouveaux cas d'intoxication arsenicale par le vin arsénié avec quantités importantes d'arsenic dans les cheveux, squames et ongles.
(1956) Bull. Soci. Franç. Dermat. n. 2, 164-166.
- BUTZENGEIGER (1949) in Arztl; Wschr. 365.
- CARREL (1925) C.R. Soc. Biol. 93, 1083.
- CHOLEWA (1934/35) - Z. Krebsforsch. 41, 497.
- CERNY et NEUMANN. (1958) in Prokt. Lék. 38 : 253.
- COLOMB. VAYRE et LENGLET. Atrophie cutanée des régions découvertes avec dyskératoses et épithéliomatoses multiples. Discussion pathogénique : arsenicisme ou hypovitaminose A.
(1961) Bull. Soc. Franç. Dermat. n. 68, P. 257-258.
et (1961) Lyon Médical, n. 32. p, 189-191
- CONGRES INTERNATIONAL DE MEDECINE AGRICOLE : TOURS Juillet 1961.
(1961) in Revue Médicale de TOURS. T. 2 N. 18, p. 659-670.
- CONSTANTINI. De la mélanodermie arsenicale par intoxication chimique d'origine industrielle.
(1944) Thèse Montpellier. n. 36, 48.
- CONTRERAS. F. Multiple basaliomas in psoriasis treated with arsenic.
(1960) Acta Dermasif. (Madrid) 51, 203-209.

CURRIE. The role of arsenic in carcinogenesis.

(1947) In British. Med. Bulltin 4 : 402-405.

DAJOZ. Roger. Les insecticides.

(1959) Paris. Presses Universitaires de France.
ed. "Que-sais-je ?" n. 829.

DARIER J. - (1902) Ann. Derm. Syph. 4th ser., t. iii, 1121,
Cit. Pyc-Smith, 1913-(1914/15) Ibid., 5, 449. -
Cit. Anderson, 1932.

DEGOS. LORTAT-JACOB. POULET. et REGNIER. Lésions cutanées
de l'arsenicisme chronique.

(1950) Bull. Soc. Française. Dermat. 60 n. 2,
187-189.

DEGOS, DELZANT et REGNIER. Arsenicisme chronique, kératose
arsenicale, épithélioma (Bowen)

(1950) Bull. Soc. Frése Dermat. Syph. T. 57, n.5
p. 559-560.

DEGOS. DELZANT et HEUET. Epithéliomatose multiple (Bowen,
baso et spinocellulaire) au cours d'un arseni-
cisme chronique médicamenteux.

(1954) Bull. Soc. Frése. Derm. et Syph. t. 61
n.510.

DELACRETAZ. Kératoses arsenicales

(1959) Rapport d'Alger p. 60.65

DEMONKOS. Analyse par l'activation des neutrons, de l'ar-
senic dans la peau normale, dans les kératoses
et dans les épithéliomas.

(1959) Arch. of. Dermat. 80, n. 6, p. 672-675
(Bibliog.)

DEROBERTE. Intoxications et Maladies professionnelles.
Arsenic et dérivés.

Flammarion ed. 1954 p. 141 - 196

DEROBERTE et HADENGUE. (1952)

DOERLE, M., AND ZIEGLER, K. - (1930) Z. Klin. Med., 112,
237.

DUBOUCHER H., DUBOUCHER G. et MONTPELLIER. Première obser-
vation algérienne d'épithélioma cutané sur arse-
nicisme vinaire.

(1942) Maroc Médical, 22, n. 222, p. 65

DUBREUILH.

- (1897) Annales de dermat. et Syph. p. 65.

- (1910) Kératose arsenicale et cancer arsenical
Ann. Derm. Syph. 1 : 65-33.

DUPERRAT et REYROLLE (Melle) Arsenicisme professionnel
chez un psoriasique.

(1962) Bull. Soc. Franc. Dermat. 69, n. 3,
p. 425-426

DURIER Boris. L'arsenicisme en agriculture : Thèse Paris
(1939).

FABRE. TRUHAUT. Précis de toxicologie,

FERGUSON, DEWAR et SMITH. Teneur en arsenic des différentes
dermatoses (hyperkératose palmo-plantaire,
kératose sénile ou séborrhéique, cancer baso
et spinocellulaire, Bowen).
(1960) Archives of Dermatology 81 n. 6 p. 931-
935.

FERNANDEZ A. A. - (1925) Semana méd., 32, ii, 485.

FONSS - Cité par PROITZHEIM

(1959) Med. Klin (Berlin) 54 (2) ; 71-73.

FRANCK. Le premier cas de cancer arsenical professionnel
en Hongrie. Etude détaillée.

(1950) Acta Dermat. Vénéréo. Vol. 30, fasc. 2
p. 163-172.

FRANSEN et TAYLOR. Arsenical keratoses and carcinomas
(1934) Am. Journ. Cancer. 22 : 287-307.

FREUND. Manifestations cutanées de l'arsenicisme chronique
(1956) Wiener Klinische Wochenschrift, 68,
21 p. 422-429.

FROHN, W. - (1938) Münch. Med. Wschr., 85, ii. 1630

Idem (1940) Arsenicisme professionnel des vignerons - in
Dermatologische Wochenschrift vol. iii, 35,
p. 750-751.

FROITZHEIM G. Arsenic and cancer.

(1959) Med. Klin. (Berlin) 54 (2) p. 71-73.

FROMMEL. (1927)

GALY. TOURAINE. BRUNE. ROUDIER. GALLOIS. Le cancer pul-
monaire d'origine arsenicale des vignerons
de Beaujolais.

(1963) Journal Français de Médecine et de
Chirurgie thoracique. XVII, n. 3, P. 303-311.

GATE. Une forme particulière d'arsenicisme professionnel
l'arsenicisme des viticulteurs

(1949) Concours Médical. 71, n. 9, p. 410.

- Idem et GALLEY. Un cas d'arsenicisme professionnel
(1945) Société Dermato. Syph. 8e série, T.5,
n. 3-4. Séance du 19 Avril 1945.
- Idem. THIERS. BADINAND. Arsenicisme chronique d'origine
professionnelle chez les viticulteurs du
Beaujolais.
(1943) Lyon Pharmaceutique n. 157.
- Idem. THIERS. BADINAND. Arsenicisme chronique à manifesta-
tions cutanées et nerveuses d'origine profes-
sionnelle chez des viticulteurs du Beaujolais.
(1943) Annales Dermato. Syph.
- GAY PIETRO - ALLEGUE LOAIZA. Epitheliomatosis multiple y
arsenicismo.
(1957) Actas. Derm. Sif. (Madrid) 48 (1) p. 47-48
- GEYER, L. - (1898) Arch. Derm. Syph. Wien, 43, 221. -
(1940) Klin.-Wschr., 19, 750.
- GOECKERMAN et WILHEILM. Arsenic as the cause of cancer of
mucous membrane; report of a case.
(1940) Arch. Derm. and Syph. 42 : 641-646
646-648.
- GOTTRON. H. - 1954 - Deutsch. Med. Wochr. 79, 1250
1957 " " " 82, 761-802.
- GOUBET Lucie. Action de certains thiols dans l'intoxication
arsenicale.
Imprimerie Foulon 1953.
Thèse méd. Vétérinaire Alfort 1953 n. 67.
- GUICHARD et ROCHE. - Manifestations cliniques atypiques au
cours de l'intoxication arsenicale chronique.
(1957) Acta. Medecinae Legalis et Socialis n. 1-2
- HANSER et SIMON. - Cancer sur terrain d'intoxication arse-
nicale chronique. Contribution à l'étude du can-
cer professionnel.
(1941) Zeitschr. Für Krebsforschung, Berlin 51 n. 3
p. 305-321.
- HARREN et HEINLEIN.
(1942) - Dtsch. Arch. Klin Med. 31-56
(1943) Idem 429).
- HENRY S.A. Cancer of the scrotum in relation to occupation.
London 1946. Oxford University Press.
- Idem. - Cutaneous cancer in relation to occupation ; Hunter
lecture delivered at the Royal
College of Surgeons of England.
(1950) Ann. Roy. Coll. Surgeons England - 7 :
425-454.

- HESS. (1956) - Arch. Für Klinische Chirurgie 283 . 274.
- HILL and FANNING. Studies on the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. (1948) British J. Indust. Med. 5 : 1 - 15.
- HURIEZ et COLL. Post-thérapeutic detection of arsenic and gold in exzematous skin ; study of metabolism of these substances and biopsy punctures of liver. (1956) Arch. Belges Dermato. et Syph. II. p. 218-223.
- HUEPER - Occupational tumors and allied diseases. (1942) Springfield, Ill. Charles C. Thomas, publisher, P. 895. (1943) Lancet, I, 538.
- Idem. Recent developments in environmental cancer : a review (1954) in A.M.A. Arch. Path. 58 ; 360 - 399
475 - 483
645 - 682.
- Idem. - Prevention of occupational Cancer Hazards. (1959) C.A. 9 : 88-97.
- Idem. - Medicolegal considerations of occupational environmental cancer. (1960) in Frankel C.J. editor ; Lawyers' medical cyclopedia. Vol.V. Indianapolis The Allen Smith Co. p. 558-663.
- Idem. et PAYNE. Experimental studies in metal carcinogenesis (Chromium, Nickel, Iron, Arsenic). (1962) Arch. Environ. Health, 5 p. 455-62
ou " " " " p; 252-55.
- Idem et BETHESDA. Symposium on chemical carcinogenesis : environmental and occupational cancer hazards. (1962) Clinical Pharmacology and therapy. 3p. 776-812.
- Idem W.C. & COLL. "Carcinogenic bioassays on air pollutants". (1962) Arch. Path. (Chicago) 74, 89-116,
- Idem. Chemically induced skin cancers in man. (1963) The first International conference on the Biology of Cutaneous cancer. National Cancer institute . Monograph N. 10.
- HURIEZ. - Introduction générale à l'étude des dermatoses professionnelles. , conf. symposium.
- Idem. - Les dermatoses professionnelles (1957) LILLE Med. T. 2, n. 5 p. 299-323. (Bibliogr.

HUTCHINSON, J. - (1887) Brit. Med. J., *ii*, 1280. - (1888) Trans. Path. Soc. London, 39, 352. - (1894) Arch. Surg. Lond., 9, 63, 223. - (1895). A Smaller Atlas of Illustr. Of Clin. Surg., London. - (1898) Arch. Surg. Lond. 9, 63, 223. - (1902) Polyclinic, 6, 336. - (1903). Atlas Clin. Med. Surg. and Path., VI, p. 71

INSTITUT NATIONAL de MEDECINE AGRICOLE : - Les intoxications par pesticides.
(1964) In Gazette Médicale de France T. 71, P. 713-716.

JAULMES. Analyses des vins
1 Vol. Montpellier. 1942, p. 95 et suiv.

JOULIA et L'EPEE. Dermatoses des ouvriers de l'alimentation et des ouvriers agricoles.
Symposium de Lille, 1955.

KENNAWAY. E.L. - (1925) J. Industr. Hyg. 7, 69. - (1942) Lancet, *ii*. 769. - (1943) Ibid., 599.

KOELSH. Le cancer arsenical.
(1958) Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz. - 8, 6, p. 131-134
- 8, 7, p. 161-167.

Idem. Arsenicisme professionnel dans la viticulture et le travail industriel.
(1958) Arch. Für. Gewerbepathologie und Gewerbehygiene. 16, p. 405.
et (1958) Zbl. Arbeitsmedizin, 129.

KRANTZ. - (1952) Derm. Wschr. 125, 50.

KRUG. - Contribution à l'étude du cancer pulmonaire arsenical.
(1959) Zschr. Inn. Med. 9. p. 426-430.

KURATSUNE K. (Japon)
(1961) "Human carcinogens and animal carcinogens"
(Fukuoka Acta Med. 52, 783-7.

LAPIERE. - Les dermatoses professionnelles orthoergiques, chimiques, physiques et parasitaires.
Symposium de Lille 1955 p. 27.

LAYMON, C.W. - (1943) Arch. Derm. Syph. Chicago, 48, 681

LE COULANT. VITTE. TEXIER. GORRICHON. (Sud-Ouest)
Kératodermie arsenicale, Cancer arsenical.
(1956) Bull. Dermatol. 66e année. T. 63, n. 2
p. 209.

- LEGGE, T. M. - (1902) Ann. Rep. Chief Insp. Fact. and Worksh. - (1923) Ibid., (1924) Ibid., - (1925) Ibid., - (1934) "Industrial Maladies", Oxford, P. 84.
- LEINBROCK et PETERS. Erythro-Mélanodermie exfoliante avec lésions hépatiques et modifications tardives du système nerveux central par intoxication à l'arsenic.
(1955) Arch. Klin. Exper. Derm. 201, n. 4, p. 378-399 (Bibliogr.).
- LEITCH A. - (1923) Brit. Med. J. ii. 1.
- Idem et KENNEDY. - Experimental production of cancer by arsenic.
(1922) in British Med. Journ. 2, p. 1107.
- LEVER. - Histopathology of the skin.
(1954) Lippincott - Philadelphia.
- LIEBEGOTT G. - (1950) in Zbl. Arbeits. Medizin. 2, 15.
- MAISIN J. - (1934) Brux. Med., 14, 544, cit. Hueper, 1942.
- Idem AND DUPUIS. - (1929) Rev. Belge. Sci. med., 1, 409.
- MANIPOUD André. - Sur une forme spéciale d'arsenicisme chronique d'origine professionnelle chez les viticulteurs du Beaujolais.
(1943) Thèse Lyon n. 102.
- MARCHAND. - Prophylaxie des dermatoses professionnelles
(1955) Symposium de Lille.
- MEREWETHER, E.R. - (1943) Ann. Rep. Chief Insp. Fact. and Worksh., p. 45.
- MILIAN, G. - (1929) Rev. Franc. Derm. Vénéréol., p. 507.
(1931) Ibid., 7, 580.
- MONTGOMERY H. - (1929) Arch. Derm. Syph., Chicago, 20, 339.
(1935) Ibid., 32, 229.
- Idem AND WALISMAN. - (1941) Epithélioma attributable to arsenic. J. Invest. Derm., 4, 365-380.
(1952) - Benign and malignant dermal neoplasms. J.A.M.A. 12, 150, p. 1182.
- MONTGOMERY, R.M. - (1942) Arch. Derm. Syph., Chicago, 45, 407.
- NEUBAUER. - Arsenical cancer : a review
(1947) British Journal of Cancer (Londres)
1 : 192-251 (Très importante bibliographie).
- NEUMANN E. et SCHWANK R. - Multiple malignant and benign epidermal and dermal tumors following arsenic.
(1960) Acta Dermato Vener (Stockh). 40, p. 400-409

- OSBORNE. E.D. - Microchemical studies of arsenic in
arsenical pigmentation and keratoses.
Arch. Derm. & Syph. (1925) 12 : 773-787.
- (1928), ibid. *18, 37
- (1932), ibid. 25, 419.
- OSBURN. H.S. - Cancer of the lung in Gwanda.
(1957) in Central African Journal Med. 3 : 215
223
- PARIS et AYRTON J. (1825) "Pharmacologia" London. 6th Ed
vol. 2 p. 96.
- PEIN H. - (1938) Dtsch. Med. Wschr., 64, 565.
(1938) Münch. Med. Wschr., 1017.
(1940) Dtsch. Arch. f. Klin. med. 186, 200.
(1942) Samml. Vergiftungsf. 39, (Bibliogr.)
(1943) Arch. Klin. Med. 429.
- Idem AND BAURHENN. - (1943) Klin. Wschr., 22, 388-390 (B
Recherches sur l'origine de l'intoxication ars
enicale chronique des vignerons.
- PETIGNY Maurice. - Contribution à l'étude des causes
de l'arsenicisme chronique observé dans la
région beaujolaise.
(1944) Thèse Pharmacie. Lyon.
- PLANQUES. BAZEX. ARLET. DUPRE et GOMBERT. - Kératodermie
palmoplantaire et épithéliomatose multiple par
intoxication arsenicale professionnelle.
(1961) Bull. Soc. Franç. Derm. 68, n. 3, 441.
- POROT M. - Les intoxications arsenicales par le vin et l
produits viticoles.
(1933) Thèse Médecine ALGER.
- PYE-SMITH R. J. BEATTIE et NUTT. - (1931) Proc. Roy. Soc
Med., Clin. Sect., 6. I. 229. (Arsenic Cancer
(1913) Lancet, ii, 210-216 et 282-284 (Bibl.)
- RAPOSO. S. - (1928) C.R. Soc. Biol., 98, 86,
(1929) A. Ch. Port. Sci. Biol., 2, 146, 186.
- RAPPORT DU Xe CONGRES DE DERMATOSYPHILIGRAPHIE DE LANGUE
FRANCAISE. ALGER 1959. -
Lire : DELACRETAZ p. 60-65
BAZEX p. 190, 217, 220.
TOURAINÉ p. 317.
GRACIANSKI, TUBIANA. LACLERCQ p. 356.
- Idem , - Communications : HUBSCCHAMM et SCHWANK.
Epithéliomas et états pré-épithéliomateux cuta
- REINHART. K. - 1943 - in Schriftenreihe. Arbeitsmed.
Leipsig. H. 20.

- ROBSON ET JELLIFE. - Medical arsenic poisoning and lung cancer.
(1963) British Medical Journ. 5.351 : 207-9
- ROCKSTROH, H.
(1959) Archiv. fur Geverbepathologie und Gewerbehygien 14 : 151-162.
- RODIER J. (Rabat) L'Intoxication par l'arséniure de Cobalt chez le mineur marocain.
(1958) Arch. Maladies Profess. T. 19 n. 2 p. 132.
- ROSENBERG. - Multiple superficial epitheliomatoses ; spectroscopic study to determine presence of arsenic.
(1963) A.M.A. Arch. Dermato. Syph. 68 : 398-401.
- ROSSET. Arsenical keratoses associated with carcinomas of the internal organs.
(1958) Canadian Med. Association Journal 78 : 416.
- ROSSING. - (1941) in Arch. Gewerbepath. 11, 131.
- ROTH. - (1956) Zeitschrift fur krebsforschung 61, 3, p. 287-319.
(1957). - A propos des suites tardives de l'arsenicisme chronique des vigneronns mosellans.
in Deutsche Medizinische Wochenschrift 2 : 6, 211-212 et 215-217.
(1959) - Virchow Arch. Path. Anat. 331 : 119-137.
(1960) - Zentralbl. Allg. Path. 9 : 529-530.
- SACON et COSTA. - Polynévrite, dermopathie et atrophie hépatique par intoxication arsenicale chronique criminelle.
(1953) Prensa Medica Argentina, 40, n. 50, 3392-3394. (Bibliogr.)
- SATTERLEE H.S.. The arsenic poisoning epidemic. of 1900. Its relation to lung cancer in 1960. An exercise in retrospective epidemiology
(1960) The new England Journal of Medicine. 263 p. 676-684.
- SAVCHUCK-LOY et SCHIAFFINO. - Effect of arsenic on growth of of mammalian cells in vitro.
(1960) Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 105, p. 543-547
- SCHMORL. - (1928)
- SCHWENZNER. WALTER. - Multiple basaliomas on psoriasis vulgaris after long term arsenic therapy.
(1960) Z. Haut Geschlechtskr. 28, p. 204-209.

- SCOTT A. (London) The retention of arsenic in the late cutaneous complication of its administration.
(1958) The British Journal of Dermatology
T. 70 n. 6 p. 195-200.
- SEMON H.C. (1922) Brit. Med. J. 975 - (1945) Proc. Roy. Soc. Med., 38, N° 3, Sect. Derm., p. 128, discussion.
- SEROR et BOIX, le cancer arsenical.
(1951) Bull. Algérien de Carcinologie 4 n. 12,
369-375.
- SNEGIREFF et LOMBARD. - Arsenic and cancer.
(1951) A.M.A. Arch. Of industrial hygien and occupational Medecine. 4 : 199-205.
- SOMMERS and MAC MANUS. - Multiple arsenical cancers of the skin and internal organs.
(1953) Cancer t. 6, p. 347-359. (Bibliog.)
- STRAUBE - (1939) Dtsch. Med. Wschr. 334
(1939) Samml. Vergiftunsf. 54.
- SZODORAY. - Un cas de carcinome professionnel de la peau dû à l'arsenic.
(1962) in Berufsdermatosen, 10, n. 2, 92-95. et
(1962) Arch. Malad. Prof. Med. Trav. et Séc. soc.
23, n.12. 884.
- SYMPOSIUM DES DERMATOSES PROFESSIONNELLES LILLE.
(1955) in Bulletin Dermatologie, 65e année t. 62.
Cf rapports : HURIEZ P.3
LAPIERE p. 27
TOURAINÉ p. 63.
MARCHAND-CORDONNIER p. 136.
JOULIA et L'EPÉE)
DESOILLE. LUMIERE. LAVIGNEAU (p.23
MARCHAND.)
- TELLO - (1951) Hydroarsenicisme chronique régional endémique (HACRE)
Cordoba - Imprintade la Universidad Republica Argentina p. 162.
(1961) Sur la pathogénie du cancer arsenical
in Rev. Fac. Cienc. Med. Cordoba. 19, p. 265-270.
(1962) Les épithéliomas d'origine arsenicale
XIe Congrès des Dermatologues de Langue française
Montréal Sept. 1962.
in Rev. Fac. Cienc Med. Cordoba. Juillet-Sept. 1962
20 : 197-206.
- Idem. in Laval Médical - Juin 1963. 34 : 762-8.

- TERADA H. SASAGAWA- SAITO - SHIRATA - SEYIKA - Chronic arsenical poisoning and hematopoietic organs.
(1962) Acta Med. Biolo. (Nigata) 9, p. 279-292.
- THIERS. COLOMB. FAYOLLE - Néoplasmes multiples des mains et du thorax, développés chez un malade présentant un arsenicisme chronique.
(1959) Bull. Soc. Derm. Syph. 66 p. 200-201
- THIERS. COLOMB. MOULIN. - Evolution éloignée de l'arsenicisme professionnel (à propos de 4 Observations)
(1962) - Idem. 69, N°2, 395-397
et Lyon Medical Sept. 1962, 424-426.
- THIERS. COLOMB. MOULIN. CUFFIA. POUILLAUDE. - Nouveau cas d'épithéliomatose multiple, spécialement intense, greffée sur une kératodermie arsenicale professionnelle.
(1962) Bull. Soc. Franç. Dermat. 69, n. 4, 814-815
et (1962) Lyon Med. n. 48, 1143-1144.
- THIERS. CHANIAL. RIVOIRE. - Arsenicisms professionnel et cancers cutanés multiples.
(1962) Arch. Mal. Prof. 23, n. 6 : 390.
- THIODET. MICHAUX. FOURNIER et MASSONNAT. Intoxication arsenicale chronique et cancer de l'estomac.
(1951) Annales de Med. Lég. 31 : 105-108.
- TOURAINÉ. Les cancers cutanés du travail
(1955) Symposium de LILLE, p. 63.
- TOURAINÉ. - Epithéliomas cutanés professionnels
(1959) Rapport Congrès d'Alger p. 317.
- TRUHAUT. - Substances chimiques agents de cancers professionnels. Rapport de la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail. Séance du 22 Octobre 1954.
(1954) Presse Médicale n. 5, P. 91.
- TRUHAUT. - Les facteurs chimiques de cancérisation.
(1949) Biologie Médicale. T. 38, n. 1-2, p. 1-47.
- ULLMANN, K. - (1898) Wien. Klin. Wschr., 228- (1900) Congr. Internat. Derm. Syph. Paris. C.R., t, ix, p, 221
(1906) Allg. Wien. Med. Ztg. 51, 59. - (1913) Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Arzt, 1913, ii, 2 p. 305
(1914) Wien. Klin. Wschr. No. 12. - (1914-15) Wien. med. Wschr. (cit. Ullmann, 1917) - (1917) Wien. Klin. Wschr. 30, 829 - (1922) Arch. Derm. Syph., Wien, 138, 337. - (1922) Wien Klin Wschr. 35, 455, 479, 502 - (1922) Wien. Med. Wschr. 72, 492. - (1930) 8e Congrès internat. Derm. and S. Copenhagen, p. 693. - (1932) Wien. Klin. Wschr. 45, 840. - (1933) in Jadassohn, Handb. d Haut-u Geschl-krankh, Berlin, Springer, 12, pt. 3, 628.

- VALLEE. ULMER. WACKER. Toxicologie et biochimie de l'arseni
(1960) Archiv. of Industrial Health. 21, n.2,
132-151 (très importante bibliog.)
- WHITE. J.C. (1885) Amer. J. med. Sci. 89, 163
(1899) Trans. Amer. Derm. Ass. 1899 p. 18.
- WHITE, A. W. M. - (1927) J. Cancer Res. 11, 111.
- WIESENDANGER Thérèse. Cancer pulmonaire des vigneronns du
Beaujolais atteints d'arsenicisme chronique.
(1963) Thèse Lyon.
- WILLIAMSON. Arsenical skin cancer and lung cancer.
(1960) Guy. Hosp. Rep. 109, p. 42-45.
- YAMAGIWA et ITCHIKAWA. - Experimental studies of pathoge-
nesis of carcinomas.
(1918) Journal of Cancer Research 3, 1.
- ZINNY et VIVALDO. (Buenos-Aires) Arsenicisme régional
endémique par les eaux de consommation (Longue
bibliog!).
(1942) Brochure 111 pages. Lopez ed. Buenos-Aires.

S O M M A I R E

	Pages
. Introduction	1
. Historique et Etiologie	3
. Observations	13
. L'Intoxication arsenicale et sa cancérisation	43
- Premier Acte - l'intoxication arsenicale durable	44
. Clinique	44
. Biologie	53
. Circonstances d'intoxication	50
- Entr'Acte.	72
- Deuxième Acte : Vingt ans après ;	
.. Le cancer cutané arsenical	78
. Néoplasmes viscéraux et arsenicisme chronique	91
. Arsenic et cancer	95
. Prophylaxie et Réparation	98
. Conclusions	105
